

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

O IMPACTO DO CANABIDIOL NA EPILEPSIA:

Do paciente ao profissional de saúde

NAYALE MARIA DOS SANTOS

SÃO PAULO

2022

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

O IMPACTO DO CANABIDIOL NA EPILEPSIA:

Do paciente ao profissional de saúde

NAYALE MARIA DOS SANTOS

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica
da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo

Orientador:

Prof. Dr. Daniel Pecoraro Demarque

SÃO PAULO

2022

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - mecanismo de ação da despolarização e hiperpolarização ocorrida na epilepsia. Fonte: Prudêncio (2019).....	13
Figura 2 - esquema de classificação operacional dos tipos de crise da epilepsia. Fonte: Fisher et al., (2017).	14
Figura 3 - mecanismo de ação do sistema endocanabinoide. Fonte: Active Pharmaceutica (2021).	18
Figura 4 - esquema simplificado do sistema endocanabinoide em uma fenda sináptica. Fonte: Godoy-Matos et al., (2006).....	20
Figura 5 - distribuição dos receptores canabinoides CB1 e CB2 e as funções fisiológicas que estes exercem no corpo humano. Fonte: Cardoso (2019).....	22
Figura 6 - estruturas químicas do CBD e do Δ^9 -THC.....	24
Figura 7 - efeitos terapêuticos da Cannabis sativa. Fonte: Portal Smoke Buddies (2018).	29
Figura 8 - estruturas químicas dos principais canabinoides presentes nas plantas da espécie C. sativa. Fonte: Portal The Green Hub (2021).	30
Figura 9 - opinião dos estudantes da área da saúde sobre o porquê o uso medicinal da C. sativa ainda é polêmico, mesmo após tantas comprovações dos benefícios farmacológicos do composto CBD para o tratamento de dores crônicas, epilepsia, dentre outras.....	34
Figura 10 - volume de importações de CBD pelo o Brasil, desde a regulamentação da ANVISA em 2015. Fonte Oliveira (2021).	40

LISTA DE ABREVIATÖES

Δ9-THC	Delta 9-tetraidrocanabinol
2-AG	2-araquidonoilglicerol
ANA	Anandamida
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CB1	Receptor canabinoide tipo 1
CB2	Receptor canabinoide tipo 2
CBD	Canabidiol
CRM	Conselho regional de Medicina
GPCRs	Proteínas Gs
SNC	Sistema Nervoso Central
STJ	Superior Tribunal de Justiça
SD	Síndrome de Dravet
SLG	Síndrome de Lennox-Gastaut

RESUMO

SANTOS, N. M. **O IMPACTO DO CANABIDIOL NA EPILEPSIA: do paciente ao profissional de saúde.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: *Cannabis sativa*, sistema endocanabinoide, epilepsia

As plantas do gênero *Cannabis* apresentam indícios de seu uso medicinal há milhares de anos, sendo uma das suas principais propriedades a anticonvulsivante, que por sua vez favorece o tratamento de pacientes com epilepsia. O presente trabalho responde à pergunta: os estudos atuais com medicamentos fitoterápicos ou não, a base de canabidiol, apontam este como um auxiliar no tratamento de crises epiléticas? Desta forma, o presente trabalho levantou uma série de dados de pesquisas atuais, de modo que fosse verificado o estado atual do desenvolvimento de medicamentos à base de canabidiol como coadjuvantes no tratamento de crises epiléticas. Diante do exposto, compreende-se como hipótese deste trabalho o fato de que o uso de fármacos a base de CBD pode ajudar a controlar as crises epiléticas. O objetivo geral versou em compilar as evidências em estudos científicos publicados na literatura quanto à existência real dos benefícios e aplicação medicinal da *Cannabis* no papel de coadjuvante no tratamento do transtorno epilético. Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa na literatura dos últimos 15 anos utilizando as bases de dados científicos *US National Library of Medicine – National Institutes of Health* (PubMed), *Web of Science*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Cochrane Library, Google acadêmico, além dos sites de instituições nacionais e internacionais, públicas e privadas. Por fim, conclui-se, então, que os compostos da *Cannabis sativa* e de outras espécies do gênero *Cannabis* contribuem, quando obedecidas as regras de posologia dispostas pelos estudos clínicos, para o tratamento da epilepsia. Além disso, observa-se que o Brasil, ainda que tenha um longo caminho a ser percorrido no que versa o assunto da liberação da *Cannabis* para uso medicinal e trabalhos como o presente contribuem para um aumento da disseminação das evidências científicas por trás de sua aplicação clínica.

ABSTRACT

SANTOS, N. M. **THE IMPACT OF CANABIDOL ON EPILEPSY: from the patient to the health professional**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Keywords: *Cannabis sativa*, endocannabinoid system, epilepsy

Plants of the *Cannabis* genus indicate their medicinal uses for thousands of years, and one of its main properties is anticonvulsant, which contribute to the treatment of patients with epilepsy. The present work answers the question: do current studies with herbal regular medicines, based on cannabidiol, contribute with the treatment of epileptic seizures? The present work examined a series of data from current researches, so that the current state of development of cannabidiol-based medicines as adjuvants in the treatment of epileptic seizures could be verified. The hypothesis of this work is that the use of CBD-based drugs can help control epileptic seizures. The general objective was to compile the evidence in scientific studies published in the literature regarding the real existence of benefits and medicinal application of *Cannabis* as an adjuvant in the treatment of epileptic seizure disorder. A literature review of the last 15 years was conducted using the scientific databases US National Library of Medicine - National Institutes of Health (PubMed), Web of Science, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library, Google Scholar, and the websites of national and international institutions, public and private. Finally, we concluded that the compounds of *Cannabis sativa* and other species of the genus *Cannabis* contribute, when obeyed the rules of posology provided by clinical studies, to the treatment of epilepsy. Furthermore, it is observed that Brazil still has a long way to go regarding the liberation of *Cannabis* for medicinal use and studies like this contribute to an increase in the dissemination of scientific evidence behind its clinical application.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	2
LISTA DE ABREVIACÕES	3
RESUMO.....	4
ABSTRACT.....	5
1 INTRODUÇÃO	7
2 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA.....	10
3 METODOLOGIA.....	10
3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	11
3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	11
3.3 ESTRUTURA DA PESQUISA.....	11
4 FISIOPATOLOGIA DA EPILEPSIA.....	11
4.1 CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILÉTICAS	14
4.2 SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT E SÍNDROME DE DRAVET.....	16
5 O SISTEMA ENDOCANABINOIDE	18
5.1 CANNABINÓIDES ENDÓGENOS E EXÓGENOS.....	19
5.2 OS RECEPTORES CANNABINOIDES	22
5.2.1 As enzimas regulatórias	23
6 O CANNABIDIOL	24
6.1 ESTRUTURA E MECANISMO DE AÇÃO FARMACOLÓGICA	24
6.2 TRATAMENTOS E EFEITOS COLATERAIS	25
6.3 CONHECIMENTO SOBRE O CBD	28
6.3.1 Uso indiscriminado por pacientes e seu impacto	31
6.3.2 Falta de conhecimento de profissionais da saúde e o seu impacto ..	32
7 LIBERAÇÃO DO USO MEDICINAL DO CBD NO BRASIL.....	35
8 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

As plantas do gênero *Cannabis*, mais primordialmente a espécie *Cannabis sativa* L. (Cannabaceae), apresentam indícios de seu uso medicinal há milhares de anos na China, espalhando-se para a Índia e posteriormente, em tempos mais recentes, para a Europa e Estados Unidos para o tratamento das mais diversas condições médicas. A sua propriedade anticonvulsivante é conhecida no ocidente desde o século XIX (DEVINSKY *et al.*, 2019; MALCHER-LOPES, 2014; GARCIA; FRANÇA; AFFONSO, 2017).

A *C. sativa* possui mais de quatro centenas de compostos biologicamente ativos, dos quais pelo menos sessenta são denominados canabinoides (= compostos carbônicos formados por três anéis, sobre o qual será mais detalhadamente discutido e apresentado nas seções abaixo), sendo que os mais abundantes e popularmente conhecidos são o Delta 9-tetraidrocanabinol (Δ 9-THC), principal componente psicoativo, e o Canabidiol (CBD), principal componente não psicoativo com alto potencial terapêutico. De acordo com Garcia, França e Affonso (2017, p.7), “Esses dois compostos funcionam como antagonistas altamente competitivos.

O efeito do Δ 9-THC é atingido a partir de sua interação com os receptores canabinoides CB1 (receptor canabinoide tipo 1) e CB2 (receptor canabinoide tipo 2), ambos acoplados à proteína G, que possuem como principais ligantes endógenos a anandamida (ANA) e o 2-araquidonoilglicerol (2-AG). O receptor CB1, é encontrado principalmente no sistema nervoso central (SNC), em sua região pré-sináptica; enquanto que, a quantidade de receptores CB2 é mais abundante no sistema imunológico, com menor expressão no SNC (MASSI *et al.*, 2013).

Sabe-se que o CBD não ativa os receptores canabinoides como acontece com o Δ 9-THC. Evidências indicam que o seu mecanismo de ação poderia acontecer por meio de receptores acoplados às proteínas Gs (GPCRs) como o GPR55 ou o 5HT1A, através do receptor ionotrópico GlyR e por fim uma outra possibilidade seria através dos canais iônicos Cav3.x, ou o VDAC1, se portando como um composto não tóxico (ALI; SCHEFFER; SADLEIR, 2019).

Por se comportar como um composto não tóxico em ampla faixa de concentrações (MASSI *et al.*, 2013) e por apresentar propriedades terapêuticas

para diversas doenças, entre elas a sua ação anticonvulsivante, o CBD tornou-se um candidato promissor para o tratamento da epilepsia.

Segundo Fisher *et al.* (2017) a epilepsia recebeu a definição conceitual de “Transtorno do cérebro caracterizado por uma predisposição duradoura a crises epiléticas, e pelas consequências neurobiológicas, sociais, cognitivas e psicológicas desta condição. A definição de epilepsia requer a ocorrência de pelo menos uma crise epilética”. Além disso, o paciente precisa apresentar ao menos uma das seguintes condições: Duas crises não provocadas (ou reflexas) no intervalo superior a 24 horas, crise não provocada (ou reflexa) e chance de nova crise estimada em pelo menos 60% ou diagnóstico de síndrome epilética, o que será ilustrado nas seções abaixo (FISHER *et al.*, 2017).

As alterações encefálicas decorrentes de uma crise epilética podem se manifestar de formas distintas a depender de quais substratos neuronais sofreram alterações de sua atividade, sendo acometidos por hiperexcitabilidade e hypersincronismo (GARCIA; FRANÇA; AFFONSO, 2017).

É possível prospectar uma grande oportunidade de desenvolvimento de novos fármacos anticonvulsivantes derivados de canabinoides, pois existe uma busca do mercado para alternativas aos anticonvulsivantes convencionais, já que esses derivados apresentam efeitos colaterais mais bem tolerados pelos pacientes (BELGO *et al.*, 2021).

No Brasil foi aprovado em 25 de novembro de 1938 o Decreto-Lei nº 891, referente à proibição em território nacional sobre o plantio, cultura, colheita, exploração, do cânhamo *C. sativa* e a até então chamada de variedade “indica”. Dessa forma, houve a criminalização do porte, cultivo e comercialização da maconha, que foi categorizada juntamente a substâncias de maior poderio psicotrópico como a cocaína e o ópio (SANTOS, 2016). Assim como em outras partes do mundo, o reflexo dessa proibição e das campanhas antimaconha geram até hoje uma representação vil da planta que pode criar um distanciamento de pacientes nos quais ela poderia oferecer diversos benefícios terapêuticos, dados os estereótipos, tabus e equívocos que permeiam o seu histórico.

Esse estigma do paciente pode ser decorrente de fatores como a marginalização da *Cannabis* devido ao seu uso como uma droga recreacional, as leis de repressões decorrentes de seu porte e/ou uso, além do receio da

rejeição tanto em seu meio social, quanto no profissional e familiar sobre este tipo de tratamento (SZAFLARSKI *et al.*, 2020). Outra preocupação se dá na demonstração de uma baixa confiança dos pacientes sobre o conhecimento dos profissionais de saúde que os acompanham em comorbidades onde o uso da *Cannabis* medicinal poderia ser efetivo (BOEHNKE *et al.*, 2021).

Essa sensação que alguns pacientes possuem pode ser corroborada, entre outros, por um estudo realizado no Canadá que demonstrou que na maior parte dos casos a abordagem acerca do uso da *Cannabis* medicinal é iniciada pelos pacientes e não pelos médicos, e que estes, muitas vezes, sentem que não possuem conhecimento suficiente a respeito do tópico e que estariam mais confiantes para gerar discussões e tratar os seus pacientes adequadamente caso recebessem mais educação através de orientações formais sobre o assunto (ZIEMIANSKI *et al.*, 2015).

Em 2014, foi demonstrado em um estudo realizado nos Estados Unidos da América que dentre os médicos que realizavam o acompanhamento de pacientes epiléticos, mais de 90% afirmavam que seus pacientes chegaram a questionar em algum momento sobre o uso da *Cannabis* para o tratamento da epilepsia, no entanto, mais de 60% destes pacientes já realizavam o uso terapêutico da *Cannabis* sem uma orientação adequada. Dos médicos entrevistados, apesar de somente 2% demonstrarem ter conhecimento sobre a posologia correta, mais de 70% não acreditavam necessitar de uma preparação mais aprofundada para fazer a prescrição corretamente (SZAFLARSKI *et al.*, 2020).

Diante da recente regulamentação de medicamento contendo CBD e autorização sanitária de produção de produtos de *Cannabis* no Brasil, torna-se necessário ampliar o conhecimento e gerar discussões acerca de seu potencial terapêutico dentre outras comorbidades, sobre a epilepsia, e garantir que os profissionais de saúde que podem intermediar o acesso e disseminar informações, sintam-se confortáveis e bem preparados em fazê-lo.

Frente ao exposto, o presente trabalho responde à pergunta: os estudos atuais com medicamentos fitoterápicos ou não, à base de CBD, apontam este como um auxiliar no tratamento de crises epiléticas? Desta forma, foi realizado o levantamento de uma série de dados de pesquisas atuais, de modo que fosse

verificado o estado atual do desenvolvimento de medicamentos à base de CBD, fitoterápicos ou não, como coadjuvantes no tratamento de crises epiléticas.

Compreende-se como hipótese deste trabalho o fato de que o uso de fármacos a base de CBD pode ajudar a controlar as crises epiléticas.

2 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

Considerando o momento nacional de introdução da *Cannabis* medicinal no mercado farmacêutico (ANVISA, 2019), e levando em consideração seu amplo espectro terapêutico com grande potencial a ser explorado (GARCIA; FRANÇA; AFFONSO, 2017), este trabalho traçou como objetivos as linhas abaixo propostas.

O objetivo geral versou em compilar as evidências em estudos científicos publicados na literatura quanto à existência real dos benefícios e aplicação medicinal da *Cannabis* no papel de coadjuvante no tratamento do transtorno epilético.

Os objetivos gerais se delimitam pelos específicos:

- Realizar um levantamento bibliográfico sobre a fisiopatologia da epilepsia
- Compilar os trabalhos sobre o uso de CBD para o tratamento de epilepsia
- Correlacionar os benefícios terapêuticos do CBD com a problemática da liberação deste composto para uso medicinal

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa na literatura dos últimos 15 anos utilizando as bases de dados científicos *US National Library of Medicine – National Institutes of Health* (PubMed), *Web of Science*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Library*, *Google acadêmico*, além dos sites de instituições nacionais e internacionais, públicas e privadas.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram selecionados os artigos publicados nos idiomas inglês, espanhol e português que após a leitura interpretativa de seus títulos e resumos se adequem a temática proposta. Foram encontrados na pesquisa mais de 100 artigos com o critério de inclusão, sendo que aqueles que conduziam mais ferozmente a pesquisa foram utilizados para a construção do texto.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Sendo assim, estudos que fora desses critérios supracitados e aqueles que não sejam disponibilizados na íntegra ou não apresentem cunho científico foram desconsiderados. Posteriormente, os estudos científicos selecionados foram explorados para a realização do presente trabalho.

3.3 ESTRUTURA DA PESQUISA

Frente ao exposto a presente pesquisa se dividirá em três seções de desenvolvimento, sendo elas: [i] fisiopatologia da epilepsia, por meio do qual espera-se compreender a condição clínica em questão; [ii] o sistema endocanabinoide, por meio do qual se espera apresentar o funcionamento deste sistema; [iii] o CBD, por meio do qual se espera discutir o que é e como ele é usado para o tratamento de doenças crônicas; e [iv] liberação do uso medicinal de CBD no Brasil, por meio do qual se espera avaliar o percurso histórico desta liberação.

4 FISIOPATOLOGIA DA EPILEPSIA

Determina-se por epilepsia a condição neurológica multifatorial, marcada pela ocorrência de descargas anormais ocorridas na comunicação neural (ou seja, sinapse), que se repetem em intervalos inconstantes (DE-SOUZA, *et al.*, 2021). De acordo com o autor *loc. cit.* a expressão desta condição se dá em decorrência de uma série de doenças, podendo a epilepsia ser chamada no campo médico de distúrbio. Assim, de acordo com Gurgel *et al.*, (2019), dentre os principais fatores que contribuem para a gênese das crises epiléticas estão a

repetição de circuitos excitatórios; as interações elétricas ocorridas entre os neurônios; a concentração de íons no meio intercelular; e a desinibição neural.

Citologicamente, os principais neurônios envolvidos nas crises epiléticas são denominados por neurônios piramidais grandes, posicionados na região do hipocampo e no neocórtex cerebral (SILVA, 2013). Já fisiologicamente, a epilepsia envolve uma série de mecanismos sinápticos que por algum motivo interferem na liberação anormal dos neurotransmissores, gerando descargas excessivas (FISHER *et al.*, 2017).

Portanto entende-se a fisiopatologia da epilepsia como um desequilíbrio gerado entre os mecanismos de excitação do cérebro através do neurotransmissor excitatório denominado glutamato, e os mecanismos de inibição, através do neurotransmissor inibitório denominado GABA (FISHER *et al.*, 2017). De acordo com os autores *loc. cit.*, basicamente ocorre da seguinte maneira: devido a um fator qualquer, que pode ser enraizado na genética, estes mecanismos sinápticos de controle da excitação e da inibição de alguma maneira desregulam a liberação de neurotransmissores, que passam a permanecer por alguns milésimos de segundos nas fendas sinápticas.

Resumidamente, os potenciais iônicos promovidos pelas membranas garantem maior concentração dos íons potássio (K^+) e magnésio (Mg^{2+}) no meio intracelular; enquanto os íons de sódio (Na^+), cálcio (Ca^{2+}) e cloreto (Cl^-) concentram-se preferencialmente no meio extracelular. Este controle iônico ocorre por intermédio dos canais iônicos localizados na membrana celular, através de um fluxo transitório destes íons ao qual denomina-se de despolarização e hiperpolarização (LIBERALESSO, 2018).

Figura 1 - mecanismo de ação da despolarização e hiperpolarização ocorrida na epilepsia. Fonte: Prudêncio (2019).

De modo geral, quando excitado, o neurotransmissor promove a despolarização através do influxo de Na^+ em células pós-sinápticas (= potencial excitatório pós-sináptico PEPS); já quando inibido, a ação sináptica libera neurotransmissores que geram um influxo de Cl^- , promovendo o processo de hiperpolarização (= potencial inibitório pós-sináptico PIPS). No caso das crises epiléticas há uma alteração eletrofisiológica nos canais de excitação e inibição, que promovem um descontrole de seu funcionamento adequado, fazendo com que surjam manifestações clínicas marcadas pelas crises epiléticas (FISHER *et al.*, 2017).

4.1 CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILEÓTICAS

As crises epiléticas se agrupam em três modalidades, que depois podem se subdividir: [i] as crises parciais ou focais; [ii] as crises generalizadas; e [iii] as crises incompletas ou não-classificáveis. A crises focais, conforme descrito no trabalho de Fisher *et al.*, (2017) ainda se dividem entre [i] focais simples; e [ii] focais complexas (Figura 2).

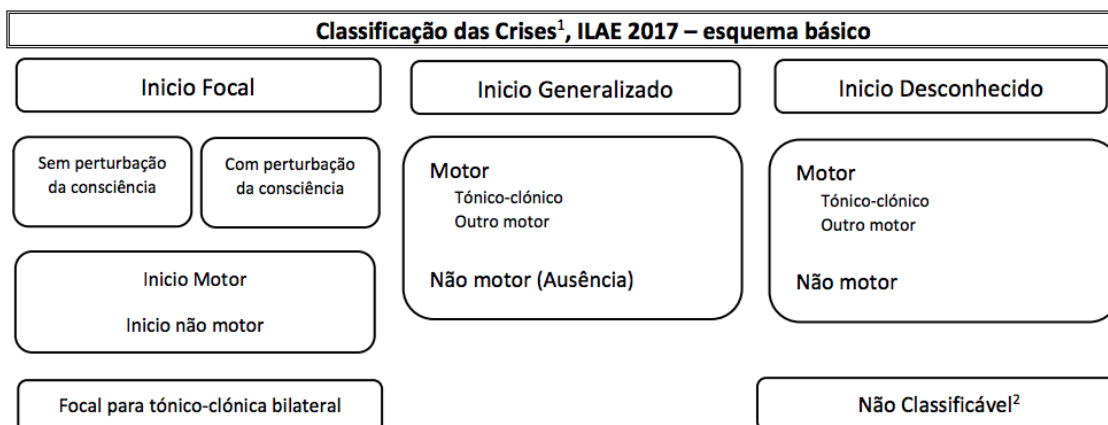


Figura 2 - esquema de classificação operacional dos tipos de crise da epilepsia. Fonte: Fisher *et al.*, (2017).

As crises focais simples são aquelas cujo nível de consciência do paciente não é afetado, assim, o paciente passa a ser um sujeito que percebe toda e qualquer manifestação clínica produzida pelo seu corpo que pode ser um formigamento ou repuxamento muscular em um lado do corpo; um desconforto no sistema digestório; uma distorção na visão e na audição; ou uma sensação abrupta de medo e insegurança epiléticas (FISHER *et al.*, 2017).

Já as crises focais complexas são aquelas cujo nível de consciência do paciente é afetado, portanto, o sujeito no decorrer da crise se apresenta confuso e incapaz de interpretar os sinais e sintomas expressos pelo corpo (SILVA, 2013). Nestes casos, os sinais costumam apresentar duração mais longa e podem ser expressados por uma maneira desordenada de caminhar; a fixação do olhar em um ponto; uma agitação por parte do paciente que se move constantemente; o hábito de ficar rodando a cabeça; ou até uma maneira de falar murmurando (DE-SOUZA, *et al.*, 2021).

No que tange as classificações generalizadas, são aquelas cujas manifestações dos sinais fisiológicos orientam-se para todo o cérebro, podendo estas serem classificadas como generalizadas de ausência ou generalizadas tônico-clônica epiléticas (FISHER *et al.*, 2017).

As crises generalizadas de ausência ocorrem por lapsos de memória, como se o paciente estivesse se desligando completamente da realidade ao seu entorno (FISHER *et al.*, 2017). Neste caso, segundo os autores *loc. cit.*, podem ocorrer movimentos circulares do globo ocular ou a expressão de alguns sintomas psicomotores. Ainda segundo os mesmos autores, ao final das crises generalizadas de ausência, não é incomum que o paciente retome suas atividades normais, como se nada tivesse acontecido. Esta é uma crise que ocorre preferencialmente em crianças, tendenciada ao desaparecimento na adolescência.

Já nas crises generalizadas tônico-clônicas ocorre a perda da consciência por parte do paciente, que geralmente apresenta um enrijecimento do corpo e uma queda (FISHER *et al.*, 2017). Estes autores *loc. cit.* ainda destacam que nesta crise, a fase clônica é caracterizada pela contração muscular e contorcer das extremidades. Após a crise, o paciente recobra a sua consciência de maneira gradativa.

Basicamente o que vai interferir se um paciente apresentará uma crise parcial ou generalizada e de qual tipo, é a atuação da descarga elétrica que estará envolvida nela. Quando esta descarga é pontual, a crise será focal, se essa descarga tomar todo o órgão, então a crise será generalizada (LIBERALESSO, 2018).

4.2 SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT E SÍNDROME DE DRAVET

Como já observado até aqui, a epilepsia é um distúrbio multifatorial de manifestação neurológica e que está associada a algumas síndromes e doenças. Duas síndromes que se destacam são a Lennox-Gastaut (SLG) e a Dravet (SD), sobre a qual serão abordados alguns conceitos nesta subseção (LIBERALESSO, 2018). Conhecida popularmente como encefalopatia epilética, a SLG consiste em uma condição médica que afeta crianças de um até oito anos de vida, e sua manifestação clínica é caracterizada por crises convulsivas epiléticas frequentes (HERRERA; BORNEO 2018):

A síndrome de Lennox–Gastaut (SLG) é uma encefalopatia epilética severa da infância que corresponde a 5% das epilepsias infantis, com início entre 1 e 8 anos de idade. Caracteriza-se por retardo mental progressivo, crises de múltiplos tipos. A etiopatogenia é obscura, sugerindo reação inespecífica de lesão cerebral e tratamento, geralmente ineficaz, com uso de valproato e benzodiazepínicos. O prognóstico é ruim, com pequeno número de pacientes com controle das crises (CONCEIÇÃO *et al.*, 2017, p. 95).

As crises convulsivas presentes na SLG podem ainda vir acompanhadas de atrasos psicomotores e neurológicos, já que interferem no pleno desenvolvimento da criança (YOCHIMURA, 2019). Ainda que 35% das crianças com SLG não consigam apresentar uma causa diagnóstica, a maior parte das ocorrências deve-se a presença de lesões no cérebro do feto durante a gestação ou logo após o nascimento, causadas por uma série de motivos que vão desde asfixia neonatal; infecções; meningites, dentre outras (HERRERA; BORNEO, 2018).

De acordo com Herrera e Borneo (2018) a maior parte das crianças acometidas pela SLG apresentam como primeiros sinais uma nítida regressão de suas habilidades, além de convulsões periódicas.

O tratamento tradicional desta síndrome é realizado através da administração de fármacos anticonvulsivantes, ainda que não seja incomum o registro de pacientes extremamente resistentes a diversos tipos de medicamentos, portanto, que continuam constantemente com as crises convulsivas (YOCHIMURA, 2019). Segundo Conceição *et al.*, (2017) esta resistência aos fármacos mais tradicionais afeta diretamente o desenvolvimento cognitivo e motor da criança, que são diretamente afetados pelas constantes crises.

Já a SD se caracteriza por estar enraizada em bases genéticas, que promovem ao indivíduo afetado uma incapacidade progressiva em decorrência de fortes crises epiléticas.

Também denominada epilepsia mioclônica severa da infância ou epilepsia mioclônica grave do lactente, foi descrita por Charlotte Dravet em 1978, corresponde a uma síndrome epilética rara, com discreto predomínio no sexo masculino e etiologia genética. As crises iniciam no primeiro ano de vida e semiologicamente são classificadas como clônicas, comprometendo metade do corpo e podendo evoluir para CTCG, com ou sem febre. Posteriormente, associam-se crises mioclônicas generalizadas ou fragmentadas, tônicas, CTCG e ausências atípicas, geralmente tendo febre como gatilho. A epilepsia tem comportamento refratário e é acompanhada por estagnação e regressão do DNPM, distúrbio do comportamento, hiperatividade, impulsividade e transtorno do espectro autista (LIBERALESSO, 2018, p. 60).

Essa crise, também conhecida por epilepsia mioclônica tem maior ocorrência em indivíduos do sexo masculino, sendo que as primeiras manifestações clínicas desta síndrome ocorrem ainda no primeiro ano de vida da criança, sendo necessário que o sujeito seja acompanhado por uma equipe multidisciplinar de saúde por toda a sua vida (CARVALHO *et al.*, 2017).

5 O SISTEMA ENDOCANABINOIDE

O sistema endocanabinoide é um sistema do corpo humano composto por receptores canabinoides cuja ativação induz o fechamento dos canais de Ca^{2+} , bem como a abertura dos canais de K^{+} , o que, por sua vez, promove a estimulação do que se conhece por proteínas quinases (Figura 3) (CARVALHO *et al.*, 2017).

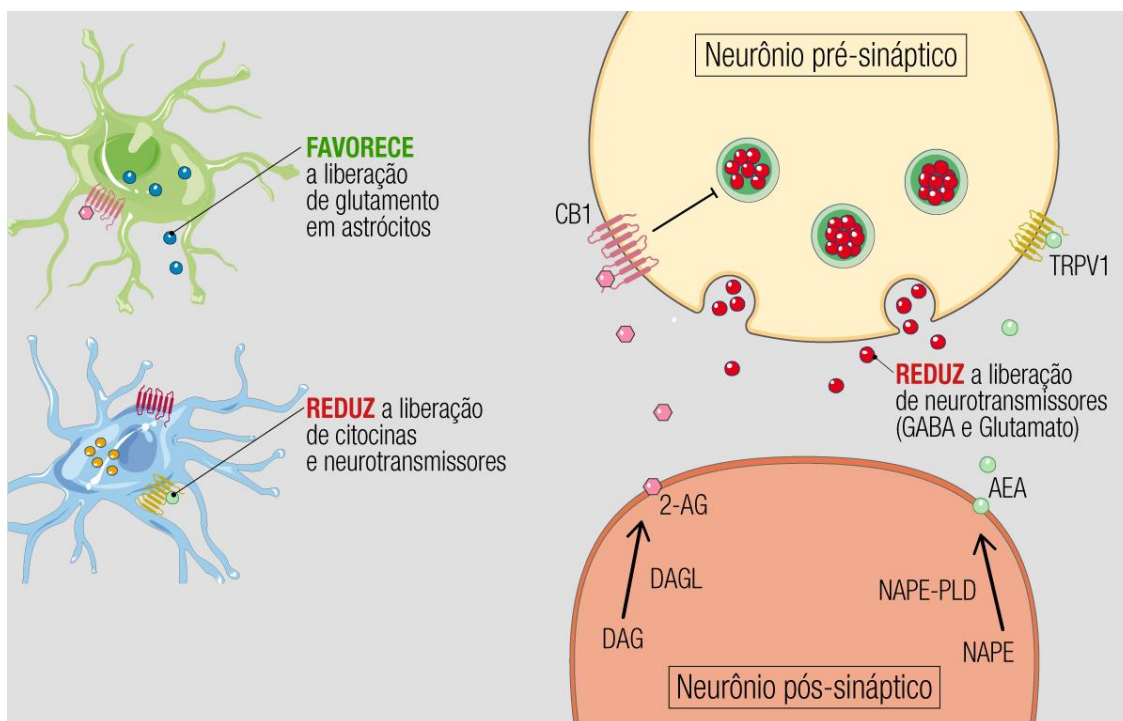


Figura 3 - mecanismo de ação do sistema endocanabinoide. Fonte: Active Pharmaceutica (2021).

Os receptores deste sistema pertencem à superfamília dos receptores de membrana (GPCR; *G-Protein-Coupled-Receptor*). Conforme observado na figura 3, o CB1 é um receptor localizado nas células nervosas pré-sinápticas, presentes no cérebro, ainda que também possam estar no sistema nervoso periférico. Por outro lado, os receptores CB2 são observados em células do sistema imunológico (GODOY-MATOS *et al.*, 2006):

Ambos, CB1 e CB2, são receptores acoplados à proteína G, de caráter inibitório, e o modelo de funcionamento baseia-se na descrição do sistema em fenda sináptica. Os endocanabinoides, AEA e 2-AG, são produzidos de acordo com a demanda a partir dos fosfolipídios de membrana, da membrana pós-sináptica, pelas enzimas fosfolipases D e C, respectivamente, estimuladas pelo influxo de Ca^{2+} da estimulação pré-sináptica. Desse modo, os endocanabinoides são secretados na fenda sináptica e atuam nos receptores (CB1 está na membrana pré-sináptica), inibindo a liberação dos neurotransmissores, principalmente glutamato e GABA, através da cascata de ativação pela proteína G da adenil ciclase que inibe os canais de Ca^{2+} voltagem dependente e de canais GIRK de K^+ , atuando também na diminuição da expressão gênica de neurotransmissores. Assim, este sistema possui um funcionamento retrógrado de atuação com caráter inibitório da liberação de neurotransmissores, além da imunomodulação de outras regiões, como trato gastrointestinal. (CURY; SILVA; NASCIMENTO, 2020, p. 151-152).

De acordo com Cury, Silva e Nascimento (2020), o sistema endocanabinoide apresenta importante ação terapêutica no combate a espasmos, o que pode ser muito benéfico no tratamento de crises epiléticas. Godoy-Matos *et al.*, (2006) ressaltam que os endocanabinoides atuam como verdadeiros mensageiros, com início do estímulo no cérebro, mais especificamente no neurônio pós-sináptico. A partir da excitação neural ocorre a despolarização e o influxo dos íons de cálcio, promovendo um estímulo das fosfolipases o que, por sua vez, inicia a síntese de endocanabinoides. De acordo com os autores *loc. cit.*, estes endocanabinoides são liberados na fenda sináptica, estimulando os receptores CB1 nos terminais pré-sinápticos. Tais receptores serão mais detalhadamente discutidos em uma subseção de próprio nome.

5.1 CANABINÓIDES ENDÓGENOS E EXÓGENOS

Falar do sistema endocanabinoide requer que sejam abordados também alguns conceitos como os canabinoides endógenos e os canabinoides exógenos.

O sistema canabinoide endógeno parece desempenhar uma função modulatória em vários processos neurológicos, tais como funções motoras e cognitivas, antinocicepção, sono e comportamento alimentar, como sugerido pela distribuição anatômica de seus receptores, e pelos efeitos farmacológicos bem conhecidos dos compostos relacionados aos canabinoides (CHAVES, 2008, p. 13).

De acordo com Zanellati e Salazar (2021), os canabinoides endógenos e exógenos se diferenciam em si apenas pela sua origem, sendo ambos muito parecidos. Chaves (2008), destaca que o sistema canabinoide endógeno (Figura 4) exerce importante função na modulação de processos neurológicos.

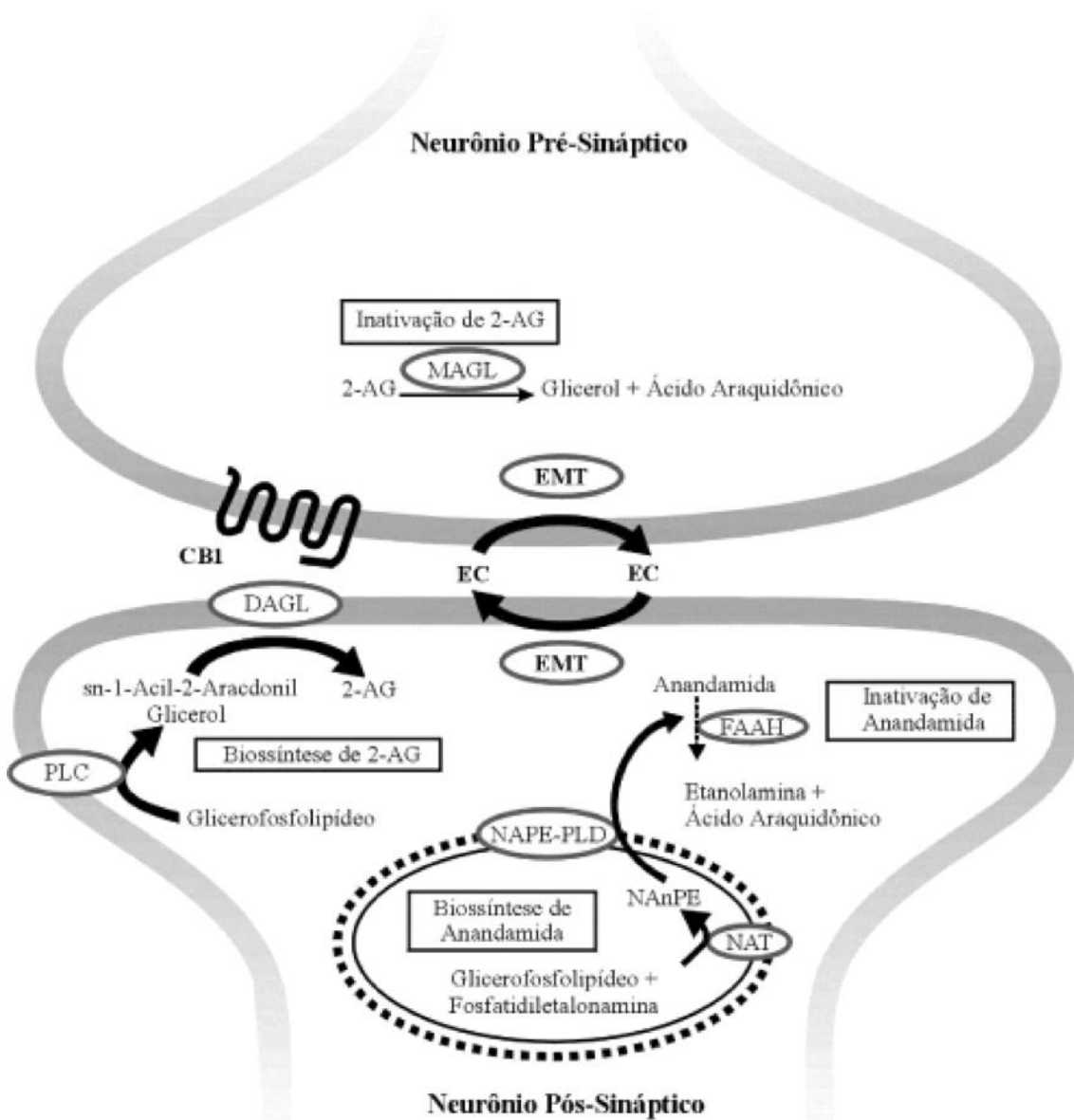


Figura 4 - esquema simplificado do sistema endocanabinoide em uma fenda sináptica. Fonte: Godoy-Matos *et al.*, (2006).

Conforme descrito por Godoy-Matos *et al.*, (2006), e pela análise da figura 4 supracitada, o sistema canabinoide está diretamente ligado ao controle energético realizado pelas células, atuando diretamente na indução da ingestão de um alimento.

Ainda conforme este mesmo autor e conforme é possível notar pela figura representada, há basicamente dois momentos em que o sistema canabinoide é estimulado: [i] na restrição alimentar; [ii] na ingestão de alimentos de alto valor de recompensa. Ainda observando a mesma figura 4 e sob explicação do autor *loc. cit.*, o sistema canabinoide representado funciona como uma espécie de ponte de comunicação entre o SNC e a periferia, contribuindo para a síntese de ácidos graxos e de triglicerídeos, conhecida por lipogênese. Deste modo, conforme observado na imagem, o bloqueio deste sistema reduz a corroboração para o controle de massa corporal em animais e em humanos, uma vez que ocorre uma nítida redução na ingestão de alimentos. Este bloqueio, que ocorre através de um antagonista do receptor CB1 contribui significativamente para a melhoria dos padrões metabólicos.

Cardoso (2019) destaca a importância do sistema endocanabinoide para mais de um papel fisiológico no corpo humano, destacando, entre os seus principais pontos de atuação a regulação metabólica; a regulação de apetite; o sistema de recompensas; além do humor, do crescimento ósseo, e das funções imunes do organismo.

Ainda segundo Chaves (2008), os canabinoides exógenos também agem nos receptores canabinoides:

Além dos canabinoides endógenos, compostos exógenos como, por exemplo, o princípio psicoativo da maconha, também agem nos receptores canabinoides. No entanto, existem diferenças farmacológicas entre os eixos e os canabinoides endógenos no SNC. Por exemplo, os efeitos farmacológicos da ANA e do Δ^9 -THC são bastantes similares, mas a ANA possui uma ação *in vivo* menos duradoura quando comparada com o canabinoide sintético derivado da planta, e isso ocorre devido a degradação enzimática rápida da ANA (CHAVES, 2008, p. 15).

Cardoso (2019) alerta para ao fato de que os canabinoides exógenos podem se apresentar como canabinoides sintéticos ou canabinoides de origem vegetal. Zanellati e Salazar (2021) destacam que ambos canabinoides, tanto endógeno como exógenos, se ligam aos receptores CB1 e CB2, sendo o CB1 o mais comum no SNC e o CB2 mais comumente encontrado no sistema imunológico. Ambos receptores serão discutidos na subseção abaixo.

5.2 OS RECEPTORES CANABINOIDES

No que tange os receptores canabinoides, pensando num contexto geral da fisiologia do SNC, a ação do resultado satisfatório do $\Delta 9$ -THC ou seus análogos sintéticos se dá a partir de sua ação nos receptores de canabinoides CB1, enquanto a ação do CBD é movida por um mecanismo independente da sinalização endocanabinoide (CARVALHO *et al.*, 2017). Neste sentido, tanto o CBD quanto o $\Delta 9$ -THC inibem a liberação dos neurotransmissores nos terminais GABAérgicos e em menor proporção, glutamatérgicos. Estes tipos também agem em processos de sinapses inibitórias e excitatórias. Em nosso cérebro estão presentes diversos receptores CB1. As áreas ricas são o córtex frontal, os núcleos da base, cerebelo e na região límbica cerebral. Todos estes processos agem em várias doenças neurológicas (BRUCK; JÚNIOR, 2015).

Conforme já destacado acima por Zanellati e Salazar (2021), os receptores CB1 e CB2 são bem similares, sendo a principal diferença entre eles os seus locais de origem e distribuição (Figura 5). De acordo com os autores *loc. cit.*, enquanto o primeiro é mais efetivo no SNC, o segundo está presente principalmente no sistema imunológico. No que tange o $\Delta 9$ -THC, esse tem uma ação concentrada em receptores pré-sinápticos CB1 (ZANELLATI; SALAZAR, 2021). Segundo os autores *loc. cit.*, eles inibem a liberação de neurotransmissores. Já o CBD atua como um modulador, regulando os efeitos do $\Delta 9$ -THC. Na prática, este CBD exerce essa atividade de modulador, alterando tanto a potência como a eficácia do ligante, sem precisar ativar o receptor.

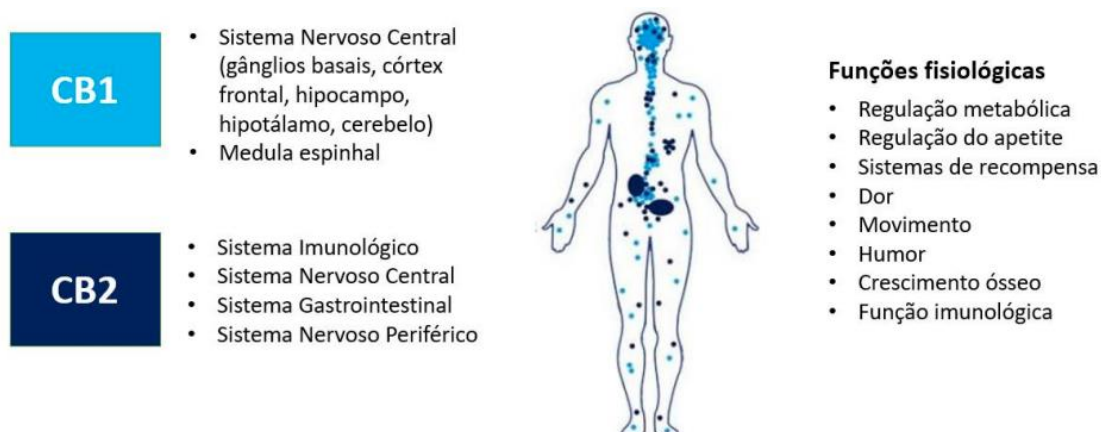


Figura 5 - distribuição dos receptores canabinoides CB1 e CB2 e as funções fisiológicas que estes exercem no corpo humano. Fonte: Cardoso (2019).

Ainda de acordo com Zanellati e Salazar (2021), o CBD se destaca por apresentar, no corpo humano, uma ação ansiolítica e antiepilética, além de outras expressões como sua ação no combate bacteriano; sua ação anti-inflamatória, dentre outras. Desta maneira, segundo os autores *loc. cit.*, o CBD é uma excelente alternativa para o tratamento de inúmeras doenças e manifestações clínicas como Alzheimer; Parkinson; diabetes; ansiedade, epilepsia, dentre outras.

5.2.1 As enzimas regulatórias

Como já observado até aqui, o sistema endocanabinoide consiste em um conjunto de receptores associados a ligantes e enzimas que atuam em conjunto como sinalizadores entre as células nervosas, de modo que contribuam para as diversas ações que o organismo deve efetuar (BRUCK; JÚNIOR, 2015). Neste sentido, conforme descrito pelos autores *loc. cit.*, os receptores endocanabinoides distribuem-se por todos os órgãos, executando diferentes tarefas, mas mantendo sempre como objetivo central a manutenção da homeostase do organismo. De acordo com estes mesmos autores, o equilíbrio destes sistemas evita o aparecimento ou a manifestação de doenças e é realizado através das enzimas.

De acordo com Lôss, Furlan Junior e Farias (2019), as enzimas são as grandes responsáveis pela síntese e pela degradação dos endocanabinoide, estando essas amplamente distribuídas pelo corpo.

As principais enzimas responsáveis pela hidrólise da ANA e da 2-AG são a amida hidrolase de ácidos graxos (FAAH) e a lipase monoacilglicerol (MGL), respectivamente. O curioso é que os dois endocanabinoides sejam degradados tanto de forma pré-sináptica (2-AG) como pós-sináptica (ANA). Tanto a FAAH quanto a MGL emergiram como importantes alvos farmacológicos com potencial terapêutico promissor (LÔSS; FURLAN JUNIOR; FARIAS, 2019, p. 3).

Assim, conforme observado por Brents (2016), a ação destas enzimas traz equilíbrio a todo o sistema.

6 O CANABIDIOL

O CBD é um composto natural encontrado em plantas do Gênero *Cannabis* sendo considerado um dos canabinoides mais excitantes conhecidos atualmente (MATOS *et al.*, 2017). De acordo com os autores *loc. cit.*, o CBD constituiu-se no componente não psicoativo das plantas do gênero *Cannabis*, estando presente em cerca de 40% dos extratos das plantas do gênero. Ainda segundo Matos *et al.*, (2017) a primeira vez que o CBD foi isolado foi nos anos de 1940, contudo apenas em 1963 é que se tomou conhecimento de sua estrutura química. Ainda segundo os autores *loc. cit.* de lá para cá o CBD foi alvo de muitas pesquisas sobre suas ações terapêuticas em diversas manifestações clínicas que envolvem a regulação do sistema nervoso.

6.1 ESTRUTURA E MECANISMO DE AÇÃO FARMACOLÓGICA

As estruturas químicas do CBD e do Δ^9 -THC estão ilustradas na figura 6.

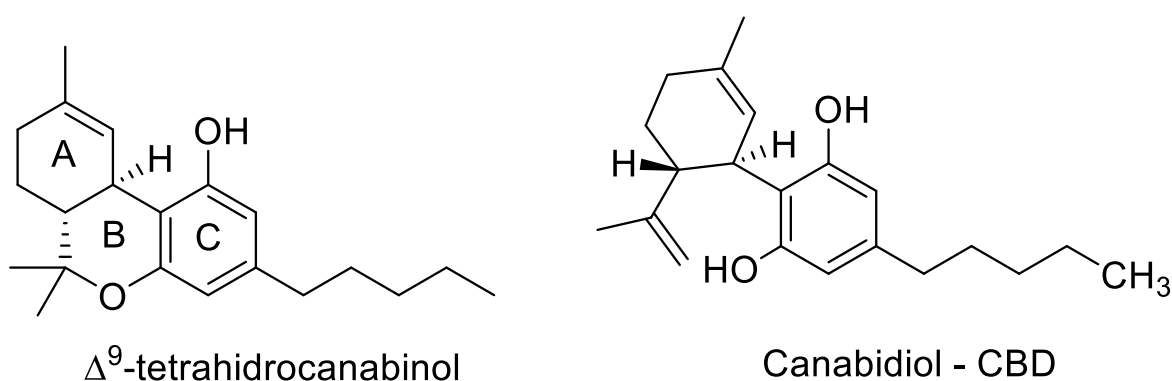


Figura 6 - estruturas químicas do CBD e do Δ^9 -THC.

Quimicamente, os canabinoides são uma série de compostos que contém 21 átomos de carbonos formados por três anéis: um cicloexeno (anel A), tetraidropirano (anel B) e um anel benzeno (anel C). Interessante observar que o anel B não está ciclizado no CBD.

Conforme descrito por Aizpurua-Olaizola *et al.*, (2016), o CBD é um composto extraído das plantas de *C. sativa* cujo uso terapêutico em alguns países já fora liberado e em outros ainda não. Segundo os autores *loc. cit.*, no

Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) incluiu o composto na lista de substâncias controladas, de modo que seu uso pode ser autorizado mediante algumas restrições

Ainda segundo Aizpurua-Olaizola *et al.*, (2016), o mecanismo de ação do CBD se dá nos receptores canabinoides presentes no cérebro. Os autores *loc. cit.* explicam que ainda que mesmo a afinidade por tais receptores sendo baixa, o composto apresenta um potencial antagonista dos receptores CB1, podendo apresentar efeitos antiespasmódicos em determinados locais do corpo. Além disso, ainda segundo os mesmos autores, o CBD também apresenta um efeito agonista de receptores CB2, ainda que não seja estabelecida sua relevância farmacológica para tais receptores.

Aizpurua-Olaizola *et al.*, (2016) ainda destacam que o CBD apresenta um potencial anti-inflamatório e inibitório no processo de reabsorção da ANA, de modo que sua administração aumenta a concentração desses nas fendas sinápticas.

Matos *et al.*, (2017) destacam um mecanismo de ação ainda não plenamente elucidado do CBD, que é sua atuação nos canais celulares, de modo a promover uma redução na excitabilidade e na transmissão neural, o que, por sua vez, promove um efeito anticonvulsivante. Sobre este assunto, Lima *et al.*, (2020) ainda ressaltam que o uso regular de CBD promove uma redução na ativação das células glia, que por sua vez estão ligadas aos mecanismos de respostas do cérebro às crises convulsivas. De acordo com os autores *loc. cit.*, o uso do CBD reduz a ativação das células glia.

Ainda segundo Matos *et al.*, (2017), quando a ação destas células está aumentada contribui-se para o desenvolvimento do quadro de inflamação e lesão cerebral, sendo que quando esta ativação está reduzida, o processo inflamatório gerado pelas crises convulsivas pode ser aliviado.

6.2 TRATAMENTOS E EFEITOS COLATERAIS

O uso medicinal do CBD ainda é fonte de muita especulação e também de muita pesquisa científica. Atualmente são poucas as contraindicações para a função terapêutica deste composto, contudo há registros de efeitos colaterais

decorrentes, principalmente, de uma sobreposição desta substância com outros fármacos já cotidianamente administrados pelos pacientes (COSTA *et al.*, 2011). Os principais efeitos colaterais registrados em literatura para o uso terapêutico da *Cannabis* dizem respeito muito mais à presença do Δ 9-THC e não especificamente do CBD (ZANELLATI; SALAZAR, 2021). De acordo com os autores *loc. cit.* o Δ 9-THC pode provocar efeitos colaterais, uma vez que ele apresenta uma ação psicoativa e também é adicionado aos compostos farmacológicos terapêuticos. Dentre os efeitos colaterais mais comuns estão a taquicardia e o aumento da pressão arterial, deste modo, paciente cardiopatas devem ter especial cuidado e acompanhamento multidisciplinar visando maior segurança na hora de adotar a terapia por CBD (BASÍLIO *et al.*, 2019).

Outros efeitos colaterais registrados para fármacos a base de CBD que apresentam, em sua composição, também o Δ 9-THC são tonturas; depressão; desorientação; dissociação; alteração no apetite; amnésia; euforia; distúrbios de atenção; distúrbios de equilíbrio; alteração no paladar; falta de coordenação nos músculos envolvidos na fala; sonolência; comprometimento da memória; visão embaçada; vertigem; diarreia; prisão de ventre; ulceração; boca seca; náusea e vômitos (CONNELL *et al.*, 2016).

No que tange especificamente o tratamento de epilepsia, a *C. sativa*, planta de onde é extraída o CBD, apresenta uma efetividade elevada no controle das crises (DEVINSKY *et al.*, 2019). De acordo com os autores Devinsky *et al.*, (2019) um dos principais medicamentos à base de CBD utilizados é o Epidiolex. Esse, ainda segundo os mesmos autores, apresenta uma eficácia satisfatória para a condição clínica aqui discutida.

Silva *et al.* (2018) destacam que conforme observação já realizada por neurologistas que adotam este composto como uma alternativa terapêutica ao tratamento da epilepsia, no que se vê sobre a epilepsia resistente, o CBD confere importantes resultados no controle das crises e na redução dos efeitos colaterais oriundos de fármacos específicos para epilepsia.

Belgo *et al.* (2021) corroboram com esta afirmação e ainda concluem que o composto do CBD é uma droga promissora para este fim, contudo, os mesmos autores ainda destacam a urgência no aprofundamento da ciência sobre a posologia deste composto, considerando as diferentes características que podem ser observadas para epilepsia.

De acordo com Belgo *et al.* (2021), a busca por medicamentos à base de CBD por paciente diagnosticados com epilepsia está cada vez maior, haja vista sua eficácia comprovada na ação anticonvulsivante, decorrente da afinidade deste óleo com os receptores CB1 e CB2. Basílio *et al.*, (2019) destacam que ainda que o uso de CBD para o tratamento de epilepsia requeira alguns estudos, já se compreende sua ação como antagonista ou agonista inverso nos receptores canabinoides, o que promove um aumento na ação dos endocanabinoides através da inibição da hidrólise da ANA.

Carvalho *et al.*, (2017) ressaltam que uma vez gerada a despolarização pela ativação dos receptores, ocorre uma redução do processo excitatório e, conseqüentemente, a redução na liberação de neurotransmissores. Em contrapartida, conforme relatado por Basílio *et al.*, (2019), o $\Delta 9$ -THC não deve compor os fármacos fitoterápicos a base de CBD já que esses agem como agonistas parciais dos endocanabinoides CB1 e CB2, podendo, esse sim, gerar os tão falados efeitos colaterais e até aumentar as convulsões em caso de dosagens altas.

Almeida e Arruda (2017) destacam que ainda que o mecanismo de ação da droga seja conhecido, o fármaco deve ser prescrito sob alguns cuidados, considerando o quadro clínico do paciente e também o conhecimento do profissional sobre o composto.

Santos *et al.*, (2021) ressaltam que as plantas do gênero *Cannabis* já são utilizados pela medicina tradicional há milhares de anos, sendo que já é de conhecimento da ciência os benefícios do seu uso terapêutico até mesmo pela Organização Mundial de Saúde (OMS) foram reconhecidos os baixos riscos de dependência, além do que o composto contribui positivamente para a redução significativa da ansiedade, que é um dos fatores que corroboram para a dependência medicamentosa.

Cavichia, Carvalho e Ramos (2017) destacam que o fato de o CBD não apresentar efeitos psicoativos típicos da sua planta de origem, a *C. sativa*, é um ponto positivo para seu uso em pacientes com epilepsia. Além disso, ele apresenta efeitos terapêuticos que vão desde analgésicos, até seu efeito broncodilatador e de controle de espasmos, além de ser anticonvulsivante. Os autores *loc. cit* destacam que alguns pacientes epiléticos não respondem aos

tratamentos convencionais, sendo para esses uma ótima opção de adoção da terapia por CBD.

Yochimura (2019) concorda com a colocação supracitada e ainda destaca que em alguns casos, especialmente no que tange pacientes crianças, os tratamentos convencionais para epilepsia podem não apenas reduzir a qualidade de vida do paciente, como também o levar a morte, sendo o CBD uma alternativa eficaz medicamentosa para pacientes com epilepsias refratárias.

O CBD pode ser de alto valor terapêutico no tratamento das epilepsias, principalmente as refratárias, com baixa incidência de efeitos adversos severos, bem como a melhora na qualidade de vida dos pacientes submetidos a essa medicação, o que também contribui para embasar a discussão no âmbito da jurisprudência no Brasil (YOCHIMURA, 2019, p. 2).

No que versam as pacientes crianças, o uso de CBD para o controle das crises convulsivas decorrentes da epilepsia é potencialmente benéfico, conferindo a estes sujeitos uma maior e melhor qualidade de vida; bem-estar; e satisfação terapêutica (DE-SOUSA *et al.*, 2021).

6.3 CONHECIMENTO SOBRE O CBD

Em uma revisão de literatura, Pantoja-Ruiz *et al.*, (2021) destacam que as plantas pertencentes ao gênero *Cannabis*, são largamente utilizadas pela medicina tradicional como analgésicos. Os autores *loc. cit.*, alertam que ainda que a grande maioria dos pacientes não apresenta a expressão de algum efeito adverso, sendo o uso deste composto seguro para diferentes perfis patológicos, eles ainda podem sim apresentar alguns efeitos colaterais que vão desde sonolência até o desenvolvimento de paranoia e confusão mental, a depender da dosagem e da forma como são administrados.

Embora os medicamentos à base de *Cannabis* pareçam ser em sua maioria seguros, efeitos adversos leves são comuns; sonolência, sedação, amnésia, humor eufórico, hiperidrose, paranoia e confusão podem limitar o uso de *Cannabis* na prática clínica. Os riscos não foram analisados sistematicamente (PANTOJA-RUIZ *et al.*, 2021, 142).

Conforme demonstrado na figura 7 a planta da *C. sativa* apresenta uma gama enorme de benefícios terapêuticos, sendo que destes, o que mais se assemelha com o propósito de tratamento de pacientes epiléticos é a capacidade de reduzir as convulsões que o CBD confere ao organismo humano.

Se bem observada a figura 7, nota-se que dos dois principais canabinoides presentes na *C. sativa*, ambos apresentam efeitos anti-inflamatórios; analgésicos; e antieméticos, porém apenas o Δ^9 -THC apresenta um efeito psicoativo, bem como apenas o CBD apresenta um efeito anticonvulsivante, desta maneira, pode-se dizer que uma medicação a base de CBD pode sim ser muito benéfica aos pacientes com epilepsia, se bem pensadas na dosagem e se for evitado o uso de Δ^9 -THC concomitante.

Pantoja-Ruiz *et al.*, (2021) ressaltam que ainda que a maioria das medicações hoje apresentam ainda que pouca, mas alguma quantidade de Δ^9 -THC, para pacientes cuja ação psicoativa pode se demonstrar muito traiçoeira, faz-se necessário se pensar na extração exclusiva do CBD para fins medicamentosos.

Efeitos terapêuticos da maconha

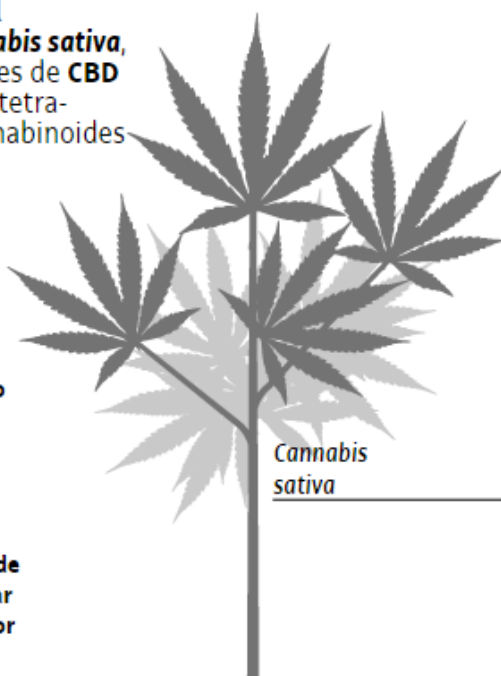
Existem mais de mil variedades de ***Cannabis sativa***, com diferentes teores de **CBD** (canabidiol) e **THC** (tetra-hidrocanabinol), canabinoides mais estudados



Para uso social, são usadas plantas com alto teor de THC e baixo de CBD



Para produção do óleo de CBD, é mais comum usar variedades com alto teor de CBD e baixo de THC



Principais canabinoides

THC

- Analgésico, anti-inflamatório, anticâncer, antiemético e estimulador de apetite
- Psicoativo, causador dos efeitos mais conhecidos do uso social, como alterações de percepção e comportamento

CBD

- Analgésico, anti-inflamatório, anticâncer, ansiolítico, antiemético (alívio de enjoo) e anticonvulsivante
- Não tem efeitos psicoativos, ou seja, "não dá barato"

Figura 7 - efeitos terapêuticos da *Cannabis sativa*. Fonte: Portal Smoke Buddies (2018).

Pensando nos muitos canabinoides que compõe a planta da *C. sativa* e sobre os quais já fora brevemente mencionado aqui nesta revisão, percebe-se que todos eles apresentam em sua estrutura química uma base de 21 carbonos formadas por três anéis (Figura 8):

A composição química da *Cannabis sativa* é bastante complexa, esta é constituída por 400 compostos químicos, nomeadamente, açúcares, hidrocarbonetos, aminoácidos, esteroides, flavonoides, monosesquiterpenos e sesquiterpenos, entre outros. A estrutura química dos canabinoides é constituída por uma base carbonada de 21 átomos de carbono, formada por três anéis, um cicloexano, anel A, um tetrahidropirano, anel B, e um benzeno, anel C (RIBEIRO, 2014, p. 7).

Ainda segundo Ribeiro (2014), enquanto o Δ^9 -THC é sem sombra e dúvidas o canabinoide mais comum, o CBD é o mais bem aceito, já que não apresenta os efeitos psicoativos. De acordo ainda com o autor *loc. cit.*, o CBD, nas células nervosas se liga a neurotransmissores como serotonina e adenosina, controlando inflamações; ansiedade; dor; cognição, dentre outros.

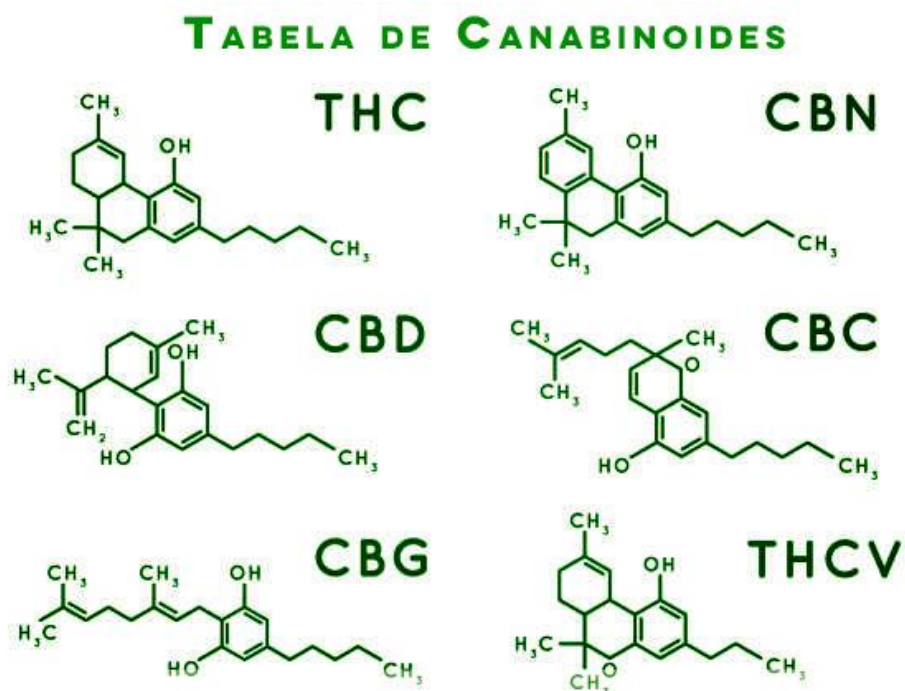


Figura 8 - estruturas químicas dos principais canabinoides presentes nas plantas da espécie *C. sativa*. Fonte: Portal The Green Hub (2021).

Salustiano e Bortoli (2022) alertam para uma importante questão de que apesar de os estudos terem demonstrado benefícios reais no uso de CBD para o acompanhamento terapêutico de pacientes com epilepsia, o profissional de saúde deve estar sempre atento ao fato de que, por ser um canabinoide, o CBD pode gerar alguns efeitos colaterais relacionais ao SNC, como fadiga; alteração de humor; comprometimento cognitivo que, no caso de pacientes epiléticos, podem ser potencializados pela própria doença. Deste modo, conforme relatado pelos autores *loc. cit.*, é fundamental que haja o acompanhamento do paciente que faz uso de medicações a base deste composto, de modo que os efeitos colaterais e adversos possam ser controlados.

Nos últimos anos, o CBD tem sido estudado inclusive para doenças veterinárias, sendo cada vez mais recomendado para o tratamento de convulsões e analgesia em pacientes com epilepsia; câncer; ou alguma outra doença que cause dor crônica ou questões neurológicas em cães e em gatos (YOCHIMURA, 2019).

6.3.1 Uso indiscriminado por pacientes e seu impacto

Carneiro (2018) destaca que ainda que seja muito importante o avanço nos estudos acerca dos benefícios do CBD para diferentes doenças, a sua aceitação e adoção por parte dos profissionais de saúde e dos próprios pacientes requer seu desvinculamento com o uso recreativo da maconha e até mesmo da própria planta, já que há ainda hoje um preconceito enorme sobre este assunto.

Leite e Crozara (2015) destacam que o uso recreativo da maconha e até mesmo o uso medicinal dos princípios ativos da planta como Δ^9 -THC e CBD sem algum acompanhamento médico adequado favorece para o preconceito e a dificuldade de aceitação sobre os benefícios deste composto.

Ainda segundo Leite e Crozara (2015), o uso mais artesanal da planta *C. sativa* seja em forma de chá, seja em forma de fumo, não isenta o paciente de qualquer risco farmacológico, só porque a planta é considerada medicinal, sendo que toda e qualquer planta medicinal apresenta sim riscos à saúde. De acordo com os autores *loc. cit.*, este uso pode ser muito prejudicial especialmente se for feito em paralelo a outros medicamentos:

Ao contrário da crença popular, o uso de plantas medicinais não é isento de risco. Além do princípio ativo terapêutico, a mesma planta pode conter outras substâncias tóxicas, a grande quantidade de substâncias diferentes pode induzir a reação alérgica, pode haver contaminação por agrotóxicos ou por metais pesados. O uso do chá de maconha pode ser prejudicial à saúde, e causar tontura, náuseas e sonolência; os pacientes que fazem uso controlado do CBD podem apresentar reações adversas como vermelhidão nos olhos, sensação de estar “aéreo”, o que é esperado, podendo também apresentar os efeitos mais severos como mal estar, incluindo cefaleia. O uso concomitante com outros medicamentos pode levar a qualquer tipo de interação com o chá. As atividades benéficas ou prejudiciais dos fitoterápicos podem variar de pessoa para pessoa. O paciente não deve fazer uso de qualquer fitoterápico sem consultar seu médico e o farmacêutico (LEITE; CROZARA, 2015, p. 2).

De-Souza, *et al.*, (2021) destacam que o uso prolongado da maconha para fins recreativos, não imuniza o paciente de qualquer doença que possa vir atacar seus sistemas do corpo humano, nem mesmo de doenças ligadas ao funcionamento do sistema canabinoide. Além disso, de acordo com o autor *loc cit.*, este uso prolongado pode mais dificuldade nos trâmites legais para a liberação da planta para uso medicinal no país.

6.3.2 Falta de conhecimento de profissionais da saúde e o seu impacto

No que tange o conhecimento dos profissionais da saúde sobre o tema de uso medicinal da planta *C. sativa*, Franco (2020) ressalta que este ainda é um tema polêmico e gera muitos atrasos na pesquisa justamente pela falta de conhecimento por parte destes profissionais. Em uma pesquisa acerca da percepção que os profissionais de saúde têm sobre o uso medicinal da maconha, Melo (2012) destacava há dez anos a prevalência dos prejuízos cognitivos decorrentes do uso recreativo da maconha, em detrimento dos benefícios farmacológicos dos compostos da planta. Anos depois, já agora no ano de 2020, Jorge, Camargo e Gatti (2020) destacam que ainda hoje há uma carência de estudos que relacionem o conhecimento destes profissionais com os conhecimentos gerais acerca do uso medicinal desta planta.

Neste sentido, compreende-se que há uma evolução lenta e gradual que versa pelos próprios profissionais da saúde, até que o CBD seja efetivamente aceito e aplicado como uma alternativa terapêutica a pacientes portadores de doenças, cuja expressão clínica envolve dores crônicas; convulsões; e crises de ansiedade:

Além disso, conforme apresentado na revisão de literatura do estudo, apesar dos benefícios da *Cannabis* medicinal se demonstrarem amplos, ainda são necessárias pesquisas mais aprofundadas e específicas, a fim de compreender melhor o seu mecanismo de ação e em quais patologias, de fato, ela apresenta um potencial terapêutico eficaz, fornecendo assim, base científica para questionar seu estereótipo negativo na sociedade (JORGE; CAMARGO; GATTI, 2020, p.955)

Deste modo, conforme relatado por Jorge, Camargo e Gatti (2020), há fraquezas reais que tangenciam o conhecimento dos profissionais de saúde sobre o uso medicinal do CBD, que podem, inclusive, afetar as decisões mais recentes do Poder Político brasileiro sobre o que versa a liberação da *C. sativa* para uso medicinal no tratamento de doenças como epilepsia, por exemplo.

Em continuidade a esta linha de discussão, Melo, Cardoso e Marbergier (2018) destacam que a percepção dos profissionais de saúde sobre o uso medicinal do CBD varia muito conforme a área em que atuam.

Ainda conforme explicam Melo, Cardoso e Marbergier (2018), médicos psiquiatras têm maior tendência em discordar do uso terapêutico da *C. sativa* do que outros profissionais. Já os profissionais da saúde não médicos, ou médicos de outras especialidades, o uso medicinal da planta pode sim trazer benefícios. Dentre estas duas categorias (médicos não psiquiatras e não médicos), os profissionais da saúde, segundo os autores, que têm maior tolerância ao uso terapêutico do CBD são os profissionais não médicos.

Para Primo e Ecker (2021) destacam que se considerados os atuais estudantes das diferentes áreas da saúde, esses já apresentam um conhecimento mais específico e positivo sobre os efeitos terapêuticos da droga, indicando, assim, uma promoção de pensamento e até mesmo de costume que deve vir a ser colhido pelas próximas gerações.

Contudo, ainda conforme Primo e Ecker (2021) faz-se necessário que sejam feitas abordagens diferentes nos cursos de saúde, de modo que os acadêmicos possam se atualizar ainda mais sobre o uso do CBD para fins terapêuticos, de modo que seja combatido o preconceito social, político e religioso que predomina as compreensões destes estudantes, e seja prevalecida

a ciência, seus benefícios e suas formas de uso de modo que os efeitos colaterais sejam cada vez menos expressivos.

Quando questionados sobre o porquê ainda hoje a *C. sativa* passa por discussões acaloradas sobre seu uso medicinal, mesmo sendo constatado e comprovado seus benefícios farmacológicos, observa-se que a maior parte dos profissionais e futuros profissionais da saúde atribuem ao preconceito e à criminalização da droga, decorrente do uso recreativo que ela confere aos usuários que por assim optam (Figura 9).

Jorge, Camargo e Gatti (2020) destacam que este preconceito que versa a aceitação do CBD para fins terapêuticos está enraizado em três pilares: [i] religioso; [ii] político; [iii] falta de conhecimento científico. Ainda segundo os autores *loc. cit.*, a razão inicial para a proibição da maconha em território brasileiro é puramente político estadunidense, ou seja, ligada a uma política externa que veio a calhar com a expansão da cultura do algodão, já que antes os tecidos poderiam ser feitos de cânhamo.

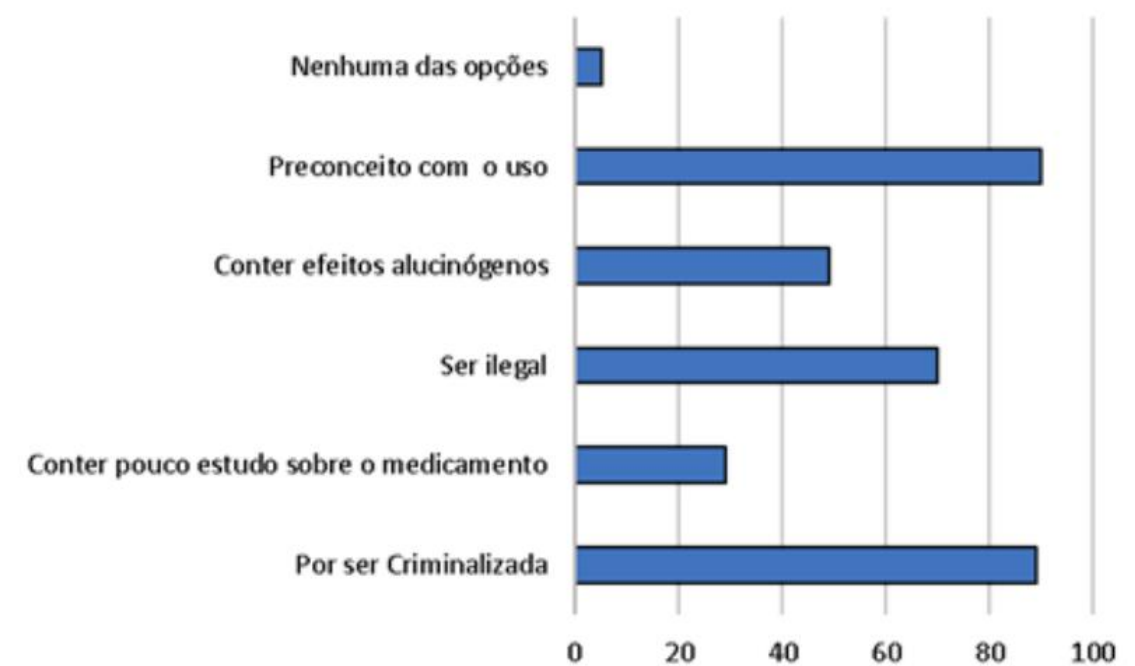


Figura 9 - opinião dos estudantes da área da saúde sobre o porquê o uso medicinal da *C. sativa* ainda é polêmico, mesmo após tantas comprovações dos benefícios farmacológicos do composto CBD para o tratamento de dores crônicas, epilepsia, dentre outras

Silva, Silva, Peixoto (2022) atribuem toda a polêmica que versa sobre o assunto do uso medicinal da *C. sativa*, especificamente do CBD à completa falta de conhecimento da maior parte dos profissionais da saúde, que é impulsionada por uma carência de discussões sobre o tema, apresentada desde o período de formação acadêmica destes profissionais. Os autores *loc. cit.* ainda destacam a importância desta discussão para o tratamento de pacientes com epilepsia e o atraso na evolução dos tratamentos impulsionado por meros preconceitos.

Ainda segundo Silva, Silva, Peixoto (2022) é fundamental que os profissionais de saúde recebam os mais amplos acessos ao conhecimento científico, independente de seus princípios religiosos e políticos, para que possa se alcançar a atenção universal e plena da saúde. Segundo os autores *loc. cit.*, hoje em dia os acadêmicos até têm acesso ao conhecimento científico sobre o que versa este tema aqui discutido, porém poucos deles recebem treinamento sobre como a droga pode ser utilizada de modo que seja colhido os benefícios terapêuticos dela.

7 LIBERAÇÃO DO USO MEDICINAL DO CBD NO BRASIL

A presente seção destina-se a uma discussão política e jurídica que demonstram a evolução do pensamento brasileiro sobre o uso medicinal da *C. sativa*. Para isso será aqui apresentado um conjunto de referências em ordem cronológica, que possibilite mais facilmente a compreensão de todo o percurso até se chegar aos entendimentos que se tem hoje sobre o assunto.

A história da liberação do uso medicinal dos compostos oriundos da maconha se alicerça na política de proibição do uso de substâncias psicoativas, para fins recreativos, datada lá em 1921, pelo Decreto nº. 4.294 (BRASIL, 1921). Neste documento, usuários de maconha eram considerados enfermos, enquanto os comerciantes eram enquadrados como traficantes.

Em 1976, a Lei nº. 6.368 veio para dispor sobre as medidas de prevenção e restrição do tráfico de drogas no país (BRASIL, 1976), tendo ela sido substituída pela Lei nº. 10.409 de 2002 que dispunha sobre o tratamento que pessoas dependentes de drogas deveriam receber em solo nacional, incluindo neste público os usuários de maconha. O seja, de acordo com esta Legislação

de 2002, a *C. sativa* era vista como uma droga ilícita, sendo que seus usuários eram doentes, o que dificultava a visualização e a compreensão do uso terapêutico da droga. Entretanto, conforme relatado por Silva *et al.*, (2017), a referida lei apresentava tanta inconstitucionalidade além de inúmeras deficiências técnicas, que teve todo o seu conteúdo penal vetado, fazendo com que prevalecesse no país as duas leis (de 1976 e de 2002 supracitadas).

Diante de tal contestação, o ano de 2006 foi marcado pela aprovação da Lei nº. 11.343, que buscou revogar as leis supracitadas e trazer, já em seu artigo 1º mudanças no paradigma que versa as Políticas Públicas de drogas no país, instituindo o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas.

Art. 1º Esta Lei institui o Sistema Nacional de Políticas Públicas sobre Drogas - Sisnad; prescreve medidas para prevenção do uso indevido, atenção e reinserção social de usuários e dependentes de drogas; estabelece normas para repressão à produção não autorizada e ao tráfico ilícito de drogas e define crime. Parágrafo único. Para fins desta Lei, consideram-se como drogas as substâncias ou os produtos capazes de causar dependência, assim especificados em lei ou relacionados em listas atualizadas periodicamente pelo Poder Executivo da União (BRASIL, 2006, Art. 1º, Parágrafo único).

Nesta mesma lei, o plantio; a cultura; a colheita; e a exploração de *C. sativa* ficara proibida em território nacional, o que inviabilizava até mesmo seu uso medicinal e terapêutico:

Art. 2º Ficam proibidas, em todo o território nacional, as drogas, bem como o plantio, a cultura, a colheita e a exploração de vegetais e substratos dos quais possam ser extraídas ou produzidas drogas, ressalvada a hipótese de autorização legal ou regulamentar, bem como o que estabelece a Convenção de Viena, das Nações Unidas, sobre Substâncias Psicotrópicas, de 1971, a respeito de plantas de uso estritamente ritualístico-religioso. Parágrafo único. Pode a União autorizar o plantio, a cultura e a colheita dos vegetais referidos no caput deste artigo, exclusivamente para fins medicinais ou científicos, em local e prazo predeterminados, mediante fiscalização, respeitadas as ressalvas supramencionadas (BRASIL, 2006, art. 2º, Parágrafo Único).

Com o passar dos anos, as discussões sobre a Legislação brasileira e a Legalização da maconha foram se intensificando até que no ano de 2017, Silva *et al.*, (2017) já escreviam sobre os impactos que a legalização da maconha poderia trazer para a sociedade. Na época, segundo os autores *loc. cit.*, já havia aqui no Brasil, distribuídos em todas as Unidades Federativas, movimentos

consistentes em prol da legalização da droga. Os autores ainda mencionaram que a *C. sativa* é uma das drogas mais consumidas em território nacional, com impactos reais no desenvolvimento político e social, sendo, portanto, essencial, na época, a abertura de uma discussão política e judicial sobre o que versa a sua liberação.

Em 2018, Talamone (2018) discute que o uso medicinal da maconha, agora já mais enraizado nas discussões sociais, políticas e jurídicas do país esbarram com a padronização dos extratos de *C. sativa*, já que alguns destes apresentavam valores elevados de $\Delta 9$ -THC e nem 5% de CBD.

Aqui, em grifo próprio da autora deste presente trabalho, ressalta-se que o $\Delta 9$ -THC também apresenta, como já observado na construção desta revisão de literatura, benefícios reais terapêuticos para uma série de doenças, contudo ele apresenta este caráter psicoativo. Já o CBD, que tem quase os mesmos mecanismos de ação que o $\Delta 9$ -THC, porém ainda apresenta um controle anticonvulsivante, não tem a característica psicoativa, o que o torna mais aceitável aos olhos da justiça, da política, e da sociedade conservadora.

No ano seguinte, 2019, uma série de trabalhos buscou discutir os princípios políticos e legais que tangenciam a legalização da *C. sativa* em território nacional, para fins terapêuticos. Neste sentido, Cintra (2019) destaca que em função da vigência da Lei nº. 11.343, no referido ano ainda se registrava muitos conflitos entre as normas e os direitos fundamentais:

quando se discute a respeito do tema, enfrenta-se um conflito entre normas e direitos fundamentais, tendo em vista que, embora a utilização desses medicamentos traga considerável aumento na qualidade de vida dos pacientes, garantindo o direito à saúde e à dignidade da pessoa humana, a Lei 11.343/2006, conhecida popularmente como Lei de Drogas proíbe o plantio para fins medicinais e científicos, a menos que haja normativa específica para disciplinar o tema, fato que ainda não ocorreu (CINTRA, 2019, p. 128).

Ao final, Cintra (2019) destaca a importância de se ampliar os debates e as pesquisas científicas, de modo que o uso medicinal da *Cannabis* sp. (= várias espécies do gênero *Cannabis*) se tornasse uma realidade aqui no Brasil. No mesmo ano, De-Souza, *et al.*, (2021) destacam a luta de pacientes portadores de doenças com dores crônicas para ter acesso aos compostos canabinoides para fins terapêuticos. De acordo com o autor *loc. cit.*, a saúde no Brasil só tem

a perder com o predomínio de uma visão conservadora, pautada em princípios religiosos e sociais, ao invés dos princípios científicos que demonstram os benefícios do CBD no tratamento de inúmeras doenças.

Ainda de acordo com De-Souza, *et al.*, (2021) o uso da maconha, ainda que seja puramente recreativo, é muito menos prejudicial à saúde do que o consumo de álcool que é legalizado no país. Neste sentido, de acordo com o autor *loc. cit.*, famílias de pacientes que de fato precisam do composto, pois já não observam nenhuma luz em tratamentos convencionais, vivem (na época da publicação) às margens da lei para garantir um mínimo de qualidade de vida e bem-estar de seus entes.

Gurgel *et al.*, (2019) destacam que cada vez mais o uso terapêutico do CBD tem se tornado uma realidade no país, ainda que a comercialização exclusiva do CBD permanecesse vetada. Estes autores *loc. cit.*, destacam para o fato de que ainda que fosse vetada por parte do Estado brasileiro a comercialização de CBD em 2019, o Conselho Federal de Medicina (CRM) já havia autorizado o uso compassivo e a importação de CBD para fins medicinais.

o artigo 3º da RDC nº 17/2015 autorizou a importação de CBD, em caráter de excepcionalidade, pelo paciente para tratamento de sua enfermidade, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado. Logo, como todas as prescrições médicas foram assinadas por profissionais habilitados e houve a indicação da situação excepcional dos enfermos, os quais já fizeram uso anterior de diversos fármacos sem sucesso, inicialmente, é possível asseverar que ocorreu o atendimento aos critérios elencados pela referida autarquia quanto à pertinência da prescrição (GURGEL *et al.*, 2019, p. 288).

Freitas *et al.*, (2019) enfatizam os avanços nos estudos que versavam pelo uso do CBD em pacientes neurológicos e destacou o fato de que a ANVISA, também no ano de 2015, autorizou a importação de CBD para o tratamento de algumas doenças específicas, porém, segundo os autores *loc. cit.*, tal importação se esbarrava em tramites burocráticos que praticamente inviabilizavam o uso deste composto, especialmente por pacientes de baixa renda.

Ainda segundo Freitas *et al.*, (2019), o Brasil, no ano de 2019, carecia de leis regulatórias que garantissem o uso medicinal do CBD e ainda destacou a importância dos profissionais de farmácia para acompanharem este tratamento ao paciente.

Em 2020, Machado e Souza (2020) destacam a legalização silenciosa da maconha no país. Os autores ressaltaram que os constantes impedimentos da justiça brasileira para as importações de CBD para fins medicinais, bem como os impedimentos para o cultivo socioafetivo praticados por pacientes ou familiares de pacientes que têm no composto a esperança de uma vida melhor, reflete a política de acesso restritivo a um remédio mais barato para a população (FRANÇA; OLIVEIRA, 2020).

França e Oliveira (2020) destacam que do âmbito do direito à saúde, a proibição do CBD para o tratamento de doenças degenerativas ou com o desenvolvimento de dores crônicas, desfavorece o acesso da população ao seu desenvolvimento pleno, além do que a sua liberação contribuiu, inclusive, favoravelmente para o desenvolvimento econômico do país:

À luz do princípio da dignidade da pessoa humana, do direito à saúde mais especificamente, consegue-se vislumbrar o quanto a restrição do uso da *Cannabis* pode afetar o paciente e toda a sua família, na sua qualidade de vida, que vai desde o simples ato de comer e dormir até se locomover ou estudar (FRANÇA; OLIVEIRA, 2020, p. 7)

Em 2021, a Agência Senado publicou um artigo de Oliveira (2021) através do qual a abordagem da *Cannabis* medicinal passara a ser discutida sob um âmbito regulatório. Segundo o autor *loc. cit.*, só em 2020 o Brasil já havia importado aproximadamente 45 mil produtos à base de *Cannabis* sp. O autor *loc. cit.* ainda destaca que tal evolução se decorre de uma compreensão do Judiciário sobre o assunto, haja vista que a ANVISA se limitou apenas em regular a prescrição e importação do composto CBD:

A mudança desse quadro repousa quase que totalmente nas mãos do Poder Legislativo, uma vez que as resoluções expedidas pela ANVISA desde 2015 limitam-se a regulamentar a prescrição, a exposição e a importação de produtos prontos ou a fabricação no Brasil de compostos à base de matéria prima importada. Quanto ao Poder Judiciário, suas sentenças são em geral provisórias, avaliado cada caso em particular, e podem estender por tempo indefinido o drama dos autores, como recentemente se deu na 5ª turma do Superior Tribunal de Justiça (STJ). A corte transferiu à ANVISA a responsabilidade de autorizar um plantio de *Cannabis*, encargo que a agência diz não poder assumir (OLIVEIRA, 2021, s/p.).

Oliveira (2021) ainda destaca o aumento das importações de CBD desde a regulamentação da ANVISA, ocorrida em 2015 (Figura 10).

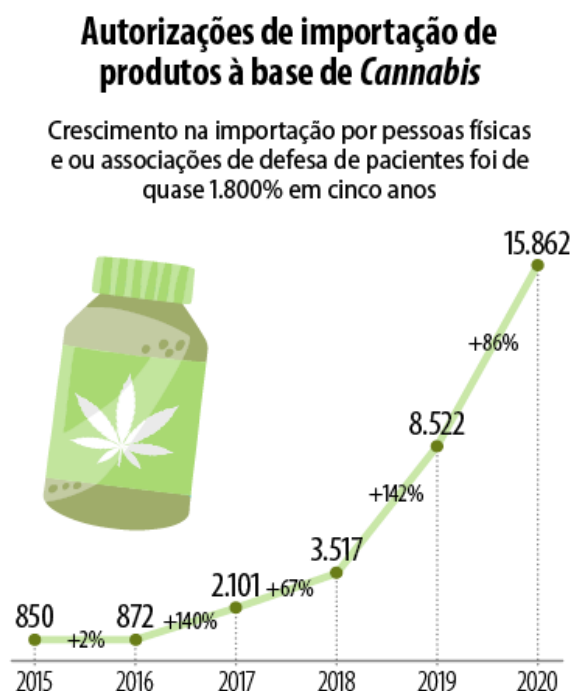


Figura 10 - volume de importações de CBD pelo o Brasil, desde a regulamentação da ANVISA em 2015. Fonte Oliveira (2021).

Diante de todo este percurso histórico de discussão política e judicial sobre o que versa o assunto da liberação de CBD para uso medicinal no país, agora, neste presente ano de 2022, mais precisamente no dia 31 de março de 2022 fora publicada a Resolução RDC nº. 660 do Ministério da Saúde, por intermédio da ANVISA, que define os critérios para a importação de produtos derivados de plantas do gênero *Cannabis*, por pessoa física, para uso próprio e apenas mediante prescrição médica.

Nesta Resolução, a Diretoria Colegiada da ANVISA define que fica autorizada a importação de produtos à base de maconha por pessoas físicas, desde que essas apresentem uma requisição de um profissional da saúde habilitado para terapias à base de *Cannabis* sp.; e desde que tal importação tenha como intermediador uma entidade hospitalar ou um órgão governamental ligado à saúde; e desde que haja o cadastramento do paciente junto ao sistema de controle da ANVISA:

Art. 3º Fica permitida a importação, por pessoa física, para uso próprio, mediante prescrição de profissional legalmente habilitado para tratamento de saúde, de Produto derivado de *Cannabis*. § 1º A importação de que trata o caput deste artigo também pode ser realizada pelo responsável legal do paciente ou por seu procurador legalmente constituído. § 2º A importação do produto poderá ainda ser intermediada por entidade hospitalar, unidade governamental ligada à área da saúde, operadora de plano de saúde para o atendimento exclusivo e direcionado ao paciente previamente cadastrado na ANVISA, de acordo com esta Resolução. Art. 4º O produto a ser importado deve ser produzido e distribuído por estabelecimentos devidamente regularizados pelas autoridades competentes em seus países de origem para as atividades de produção, distribuição ou comercialização (BRASIL, 2022, art. nº. 3º e art. nº. 4º).

Neste sentido, em grifos próprios da autora deste presente trabalho, compreende-se esta como uma etapa importante para o uso do CBD para fins terapêuticos no Brasil, de modo que é ampliado o acesso do cidadão aos serviços de saúde pública e de promoção da sua dignidade; qualidade de vida; e bem-estar físico, mental e social. Estamos diante, portanto, de uma etapa fundamental para a redução do pensamento preconceituoso e limitado da sociedade e dos profissionais de saúde sobre o uso de substâncias anteriormente tidas como proibidas, para fins terapêuticos.

8 CONCLUSÃO

Diante do exposto, considerando a hipótese deste trabalho de que o uso de fármacos a base de CBD pode ajudar a controlar as crises epiléticas, é possível afirmar que ela é corroborada pelos resultados apresentados, já que foi possível constatar que existe uma gama de estudos que relacionam os efeitos positivos do CBD para o tratamento de crises epiléticas.

Por fim, conclui-se, então, que os compostos da *Cannabis sativa* e de outras espécies do gênero *Cannabis* contribuem, quando obedecidas as regras de posologia dispostas pelos profissionais da saúde, para o tratamento da epilepsia. Além disso, observa-se que o Brasil, ainda que tenha um longo caminho ainda a ser percorrido no que versa o assunto da liberação da maconha para uso medicinal, disponibilizando para um maior número de pessoas, hoje já está bem mais aberto para as discussões que versam o tema.

Sugere-se, então, como continuidade desta pesquisa, uma abordagem quantitativa que subsidie a regulação dos medicamentos à base de CBD, de modo que possa se iniciar a discussão da adoção destes medicamentos no Sistema Único de Saúde, de modo a viabilizar o maior número de acessos ao tratamento para pessoas de baixa renda.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACTIVE PHARMACEUTICA. 2021. **O que é o sistema endocanabinoide e como ele atua em nosso organismo?**. Portal Active Pharmaceutica. Disponível em <<https://activepharmaceutica.com.br/blog/o-que-e-o-sistema-endocanabinoide-e-como-ele-atua-em-nosso-organismo>>. Acesso 25 abr de 2022.

AIZPURUA-OLAIZOLA, Oier *et al.*, Evolution of the cannabinoid and terpene content during the growth of *Cannabis* sativa plants from different chemotypes. **Journal of natural products**, v. 79, n. 2, p. 324-331, 2016.

ALI S, SCHEFFER IE, SADLEIR LG. 2019. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. **Dev Med Child Neurol.**;61(1):13-18.

ALMEIDA, L. S. 2017. **Uso do canabidiol no tratamento da epilepsia**. Dissertação de Mestrado: Faculdade Araguaia. Goiania, 26p.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019** sobre a Autorização Sanitária frente a fabricação, importação, comercialização, prescrição e dispensação da *Cannabis* Medicinal no Brasil. 2019. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-da-diretoria-colegiada-rdc-n-327-de-9-de-dezembro-de-2019-232669072>>. Acesso em: 15 jun. 2021.

BASÍLIO V.T. FERREIRA V.C.R. 2019 Revista Saúde Unitoledo O Uso do Canabidiol em Pacientes com Epilepsia. **Revista AMRIGS** 60-60

BELGO, B. L. S. *et al.*, 2021. Canabidiol e epilepsia: o uso do canabidiol para tratamento de crises epiléticas. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.3, p. 107654-107661 n

BOEHNKE, K.F., YAKAS, L., SCOTT, J.R. *et al.*, 2021. A mixed methods analysis of *cannabis* use routines for chronic pain management. **J Cannabis Res** vol. 4, n. 7, s/p

BRASIL, Ministério da Saúde. **Decreto nº. 4.294 de 6 de julho de 1921**. Brasil: Ministério da Saúde, s/p.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Lei nº. 6.368 de 21 de outubro de 1976**. Edição Brasil: Ministério da Saúde, s/p.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Lei nº. 11.343 de 23 de agosto de 2006**. Edição Brasil: Ministério da Saúde, s/p.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Resolução nº. 660 de 30 de março de 2022**. Edição 62, Seção 1. Brasil: ANVISA, s/p.

BRENTS LK. 2016. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. **Yale J Biol Med.**89 (2):175-91

BRUCK D.M.S. JUNIOR E. M. **Canabinoides e seu uso em Neurologia** Academia Brasileira de Neurologia 2015

CARDOSO, S. R. 2019. **Canabidiol: estado da arte e os caminhos para a regulamentação no Brasil**. Dissertação (Mestrado em Farmácia): Universidade Federal do Ceará, 144p.

CARNEIRO, D. A. 2018. **Uso medicinal da *Cannabis sativa***. Dissertação de mestrado: Unievangélica, 45p.

CARVALHO R.C. *et al.*, 2017 Canabinoides e epilepsia: Potencial Terapêutico do Canabidiol **Revista de Ciências da Saúde** disponível em: <https://seer.furg.br/vittalle/article/view/6292> acesso em 11/04/22

CAVICHIA, A. M.; CARVALHO, V. S.; RAMOS, K. 2017. Uso do canabidiol em pacientes epiléticos. **Revista Científica do Centro Universitário de Jales (Unijales)**, v. VIII, s/n, pp. 171-196.

CHAVES, G. P. 2008. **Além dos canabinoides endógenos, compostos exógenos como, por exemplo, o princípio psicoativo da maconha, também agem nos receptores canabinoides**. Dissertação de mestrado: Universidade de as paio, 30p.

CINTRA, C. H. M. 2019. O uso medicinal da *Cannabis* e o conflito entre direitos e normas. **Revista Juris UniToledo**, vol. 04, n. 01, pp. 127-142.

CONCEIÇÃO, H. C. *et al.*, 2017. **Síndrome de Lennox-Gastaut: relato de caso**. Archives of Health Investigation, vol. 6., n., 2., pp. 95-101.

CONNELL, Brook K. O, *et al.*, Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. **Epilepsy & Behavior**, v. 70, p. 341-348, 2016.

COSTA, J. L. G. P.. *et al.* 2011. Neurobiologia da *Cannabis*: do sistema endocanabinoide aos transtornos por uso de *Cannabis*. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria.**, vol. 60., n., 2., pp. 111-122.

CURY, R. M.; SILVA, E. G.; NASCIMENTO, F. P. 2020. O sistema endocanabinoide e o potencial terapêutico da *Cannabis* como antiespasmódico: uma revisão da literatura. **Rev. Bras. De Iniciação Científica**, vol. 7., sup., 2., pp. 148-170.

DE-SOUSA, T. M.. N. *et al.*, 2021. O impacto do canabidiol na qualidade de vida de crianças com epilepsia. **residência pediátrica**, n. 601, p. 1-14.

DEVINSKY, Orrin, *et al.*, 2019. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. **The New England Journal of Medicine**. v. 378, p.1888-1897.

FISHER, R. S. *et al.* 2017. Classificação operacional das crises de ILAE: artigo de consenso da Comissão da ULAE para a Classificação e Terminologia. **Epilepsia**, vol. 58., n., 4., pp. 522-530.

FRANÇA, D. G.; OLIVEIRA, C. R. A. 2020. **Direito a saúde: o uso medicinal do canabidiol**. In: Anais do 8º Pesquisas. Goiânia: Faculdade Alfredo Nasser, pp. 1-9.

FRANCO, S. **Uso do canabidiol ainda gera polêmica por falta de conhecimento. Portal Sandra Franco Consultoria**. Disponível em < <https://www.sfranconsultoria.com.br/2020/12/02/uso-do-canabidiol-ainda-gera-polemica-por-falta-de-conhecimento/>>. Acesso 15 de março de 2022

FREITAS, A. G. P. *et al.* 2019. O uso do canabidiol (CBD) em doenças neurológicas: uma análise da situação no Brasil. **Revista de Iniciação Científica e Extensão (REICEN)**, vol. 2., n., 1., pp. 21.

GARCIA, D. R.; FRANÇA, T. C. C.; AFFONSO, S. Artigo **O Uso do Canabidiol no Tratamento da Epilepsia**, v. 9, n. 2, p. 786–814, 2017. Acesso em: 16 jul. 2021.

GODOY-MATOS, A. F. *et al.* 2006. O sistema endocanabinoide: novo paradigma no tratamento da síndrome metabólica. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, vol. 50., n., 2., pp. 390-399.

GURGEL C. L.H *et al.*, 2019 Uso Terapêutico do Canabidiol: a Demanda Judicial no Estado de Pernambuco Brasil **Saúde Sociedade** 28 (3).

HERRERA, Manuel L.; BURNEO, Jorge G. **Síndrome de Lennox Gastaut. Aproximación diagnóstica y avances Terapêuticos:** Fármacos antiepilépticos, Canabidiol y otras alternativas. Ver. Neuropsiquiatria, Lima, v. 81, n. 2, p. 82-94, 2018. Disponível em: <<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S0034->

JORGE, N. J. S.; CAMARGO, C. C.; GATTO, M. A. N.. 2020. Conhecimento dos profissionais de enfermagem acerca de fitoterápicos a base de canabinoides: uma revisão integrativa. **SALUSVITA**, Bauru, v. 39, n. 3, p. 943-960

LEITE, M. C.; CROZARA, M. A. 2015. fitoterapia e o uso indiscriminado do chá de *cannabis* sativa. in: **anais do iii simpósio de assistência farmacêutica**. São Paulo: Faculdade São Camilo, pp. 1-3

LIBERALESSO, P. B. N. 2018. Síndromes epiléticas na infância: uma abordagem prática. **Resistência Pediátrica**, vol. 8., sup., 1., pp. 56-63.

LIMA A. A. ALEXANDRE C. U. ; SANTOS A.J. SANTOS A. J. 2021 O uso da maconha (*cannabis* sativa) na indústria farmacêutica: uma revisão **research Society and. development** 10 (12)

LÓSS, A. C. M.; FURLAN JUNIOR, O.; MACHADO FARIAS, J. A. 2019. Sistema endocanabinoide e suas perspectivas terapêuticas. Artigo de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia): **UNIFACVEST**, 48p.

MALCHER-LOPES, R. Canabinoides ajudam a desvendar aspectos etiológicos em comum e trazem esperança para o tratamento de autismo e epilepsia. **Revista da Biologia**, v. 13, n. 1, p. 43–59, 2014. Acesso em: 21 jun. 2021.

MASSI, P. *et al.*, Cannabidiol as potential anticancer drug. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 2, p. 303–312, 2013. Acesso em: 20 jun. 2021.

MATOS, R. L. A. *et al.* 2017. O uso do canabidiol no tratamento da epilepsia. **Revista Virtual de Química**, vol. 9., n., 2., pp. 786-814.

MELO, P. C. F.; CARDOSO, L. R. D.; MALBERGIER, A. 2018. Percepção dos profissionais de saúde mental sobre maconha. **J Bras Psiquiatr**, vol. 68, n. 4, pp. 247-54.

OLIVEIRA, N. 2021. **Cannabis medicinal: realidade a espera de regulamentação**. Portal Agência Senado. Disponível em <<https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2021/07/cannabis-medicinal-realidade-a-espera-de-regulamentacao>>. Acesso 15 de maio de 2022.

PANTOJA-RUIZ, C. *et al.*, 2021. *Cannabis* e a dor: uma revisão de escopo. **Brazilian Journal of Anesthesiology**; 72(1): 142-151

PRIMO, T.; ECKER, A. B. S., 2021. Avaliação do conhecimento dos discentes da área da saúde de um centro universitário da região noroeste do paraná sobre o uso da maconha para fins medicinais no Brasil,. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.11, p. 107654-107661

RIBEIRO, J. A. C. 2014, A *Cannabis* e suas aplicações terapêuticas. Dissertação de mestrado, Universidade Fernando Pessoa, 65p.

SALUSTIANO, R. L. C.; BORTOLI, S. 2022. Canabidiol: aspectos gerais e aplicações farmacológicas. **Conjecturas**, vol. 22, n. 1, pp. 1157–1179.

SANTOS, E. J. *et al.*, 2021. Potencial terapêutico do canabidiol no tratamento da epilepsia: uma perspectiva de legalização. **Ciências Biológicas e de Saúde Unit**, v. 7, n. 1, p. 46-57

SANTOS, S. O. **Uso medicinal da Cannabis sativa e sua representação social**. 2016. Escola de medicina e saúde pública, 2016. Disponível em: <<https://www.repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/handle/bahiana/333>>. Acesso em: 14 jun. 2021.

SILVA, T. H. E. S.; *et al.*, 2017. A legalização da maconha e os impactos na sociedade brasileira. **Humanidades**, vol. 6., n., 2., pp. 1-21.

SILVA, I. F. B. A *et al.*, 2018. O canabidiol e a epilepsia fármaco-resistente: uma revisão integrativa dos últimos 5 anos. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, Cajazeiras, 5 (6): 1697-1710,

SILVA, A. S. 2013. **Canais iônicos na epilepsia: aspectos fisiopatológicos e terapêuticos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia): Universidade Federal da Paraíba, 97p.

SILVA, H. C. R.; SILVA, S. P. A.; PEIXOTO, V. S. 2022. O uso terapêutico da *Cannabis* sativa em pacientes portadores de epilepsia: a percepção de acadêmicos do curso de enfermagem de uma faculdade no sudoeste goiano. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3,

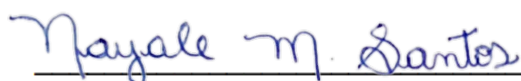
SZAFLARSKI M, *et al.*, 2020 Attitudes and knowledge about *cannabis* and *cannabis*-based therapies among US neurologists, nurses, and pharmacists. **Epilepsy Behav.**109:107102

TALAMONE, R. 2018. O uso **medicinal do canabidiol ainda esbarra na padronização dos extratos**. **Portal Jornal da USP**. Disponível em < <https://jornal.usp.br/atualidades/o-uso-medicinal-do-canabidiol-ainda-esbarra-na-padronizacao-dos-extratos/?amp>>. Acesso 15 de março de 2022

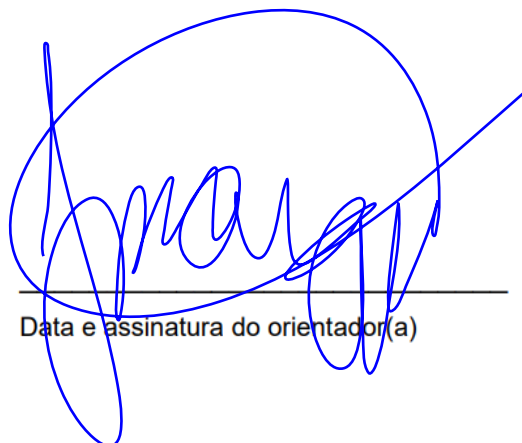
YOCHIMURA, D. 2019. **Perfil terapêutico do canabidiol em epilepsias**. Dissertação de mestrado: instituto de ciências biomédicas, 49p.

ZANELLATI, D.; SALAZAR, V. C. R. 2021. O uso de canabinoides no tratamento de ansiedade. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, vol. 7., n., 18., pp. 35-44.

ZIEMIANSKI, D. *et al.*, *Cannabis* in medicine: A national educational needs assessment among Canadian physicians Career choice, professional education and development. **BMC Medical Education**, v. 15, n. 1, p. 1–7, 2015. Acesso em: 23 jul. 2021.



Data e assinatura do aluno(a)



Data e assinatura do orientador(a)